N° 445

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ PAUL SABATIER DE TOULOUSE

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Jean-Jacques PÉRIÉ

AMINOMERCURATION : NOUVELLE MÉTHODE DE N-ALKYLATION ET D'HÉTÉROCYCLISATION

Soutenue le 22 juin 1971 devant la Commission d'Examen

MM. M. LESBRE — Président

R. CALAS
Professeur à la Faculté des Sciences de Bordeaux

F. MATHIS

K. YATES
Professeur à l'Université de Toronto

A. LATTES

Examinateurs

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546526_0022

N° 445

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ PAUL SABATIER DE TOULOUSE

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Jean-Jacques PÉRIÉ

AMINOMERCURATION : NOUVELLE MÉTHODE DE N-ALKYLATION ET D'HÉTÉROCYCLISATION

Soutenue le 22 juin 1971 devant la Commission d'Examen

MM.	M. LESBRE	Président
	R. CALAS Professeur à la Faculté des Sciences de Bordeaux	Examinateurs
	F. MATHIS	
	K. YATES Professeur à l'Université de Toronto	
	A. LATTES	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER DE TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

SCIENCES

DIRECTION DE L'UNIVERSITE

M. LARENG ..... Président de l'Université
M. MATHIS ..... 1er Vice-Président
M. MARTIN ..... 2ème Vice-Président

HONORARIAT

M. BLAIZOT ..... Doyen honoraire
M. CAPDECOMME ..... Doyen honoraire, Recteur honoraire
M. DELTHEIL ..... Doyen honoraire, Recteur honoraire, Professeur honoraire
M. DUPOUY ..... Membre de l'Institut, Doyen honoraire, Directeur Général honoraire du C.N.R.S. , Professeur honoraire
M. DURAND ..... Doyen honoraire

M. FOUCHE ..... Professeur honoraire
M. GAUSSENS ..... Professeur honoraire, Correspondant de l'Institut
M. JACQUES ..... Professeur honoraire
M. MIGNONAC ..... Professeur honoraire
M. MORQUIER ..... Professeur honoraire, Correspondant de l'Institut
M. SECONDAT ..... Professeur honoraire
M. TEISSIE-SOLIER ..... Professeur honoraire
M. VANDEL ..... Professeur honoraire, Membre de l'Institut

PROFESSEURS

M. ESCANDE ..... Mécanique des Fluides, Membre de l'Institut
M. CASTERAS ..... Géologie, Correspondant de l'Institut
M. BEDOS ..... Chimie
M. CAPDECOMME ..... Minéralogie
M. DUPIN ..... Radioélectricité
M. NOUVEL ..... Biologie Générale
M. GALLAIS ..... Chimie, Correspondant de l'Institut
M. DURAND ..... Physique
M. FERT ..... Physique
M. DIEHL ..... Agronomie
M. LESBRE ..... Chimie Organique
M. BRUNEL ..... Physiologie Végétale
M. HURON ..... Mathématiques Appliquées
M. MARGULIS ..... Pédologie
M. TRICHE ..... Chimie Analytique et Spectrographie
M. LEDOUX ..... Zoologie Appliquée
M. RIVALS ..... Agriculture
M. PERRIER ..... Physique
M. MATHIS ..... Chimie
M. ORLIAC ..... Géochimie et Minéralogie
M. LAFOURCADE ..... Physique
M. ANGELIER ..... Zoologie
Mlle de FERRE ..... Botanique
M. FARRAN ..... Minéralogie et Géotechnique
M. LAUDET ..... Physique Théorique et Calcul Numérique
M. SERFATY ..... Biologie Animale
M. NOUGARO ..... Hydraulique Générale et Appliquée
M. LAGASSE ..... Electrotechnique
M. GARDY ..... Génie Chimique
M. BLANC ..... Physique Nucléaire
M. BIREBENT ..... Electronique Appliquée
M. VOIGT ..... Chimie Minérale
M. LEREDDE ..... Botanique
M. LELUBRE ..... Géologie
M. TROCHAIN ..... Botanique
M. MASDUPUY ..... Chimie
M. LALAGUE ..... Mathématiques Générales
M. DESSENS ..... Physique du Globe, Correspondant de l'Institut
M. BOUIGUE ..... Astronomie
M. COUCHET ..... Physique
M. LEJEUNE ..... Chimie
M. LASCOMBES ..... Botanique
M. ASSELINEAU ..... Chimie Biologique
M. MAURET ..... Chimie Systématique
M. AGID ..... Physiologie
M. MONTANT ..... Cryptogamie
M. GAUTIER ..... Physique
M. CRUMEYROLLE ..... Mathématiques
M. GOURINARD ..... Géologie
M. PULOU ..... Minéralogie
M. CAMBOU ..... Physique Spatiale
M. MIQUEL ..... Chimie
M. LACOSTE ..... Electrotechnique
M. THIBAULT ..... Mécanique Rationnelle et Appliquée
M. MONTEL ..... Chimie Physique et Electrochimie
M. MASCART ..... Mathématiques
M. MEDIONI ..... Psychophysiologie
M. THIRRIOT ..... Hydrodynamique E.N.S.E.I.H.T
M. BRENON ..... Géologie
M. LAFON ..... Calcul Différentiel et Intégral
M. RAYNAUD P. ..... Physiologie Animale
M. ZALTA ..... Chimie Biologique
M. SEVELY ..... Electrotechnique
M. POMMIEZ ..... Mathématiques
M. REY ..... Biologie Végétale
M. COULOMB ..... Physique
M. TRINQUIER ..... Physique
M. MARONI ..... Chimie
M. BEETSCHEN ..... Biologie Générale
M. GRUAT ..... Mécanique des Fluides (Hydraulique)
M. DERACHE ..... Physiologie Animale

PROFESSEURS ASSOCIES

M. MANSOUR .....
M. SAKUMA .....
M. PARKS .....

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. HAMANT	Botanique
Mme BRUNEL	Physiologie Végétale
Mlle BERDUCOU	Physiologie Végétale
M. PICCA	Physique
M. MERIC	Mathématiques Appliquées
Mme LECAL	Zoologie
M. BUGAREL	Génie Chimique
M. MIROUSE	Géologie
M. PILOD	Physique
M. LARROQUE	Physique
M. BARRANS	Chimie
Mme LAFON	Mathématiques
Mlle LAPEYRE	Mathématiques - Informatique
M. DAT	Mécanique des Fluides
M. JEANNIN	Chimie Minérale
M. BERTRAND	Chimie
M. SATGE	Chimie Organique
M. DESQ	Mathématiques
M. MAHENC	Chimie
M. LATTES	Chimie
M. ROCARD	Electronique
M. DEGEILH	Physique
M. FALLOT	Biologie Végétale (Viticulture et Arboriculture)
M. POILBLANC	Chimie
M. TOUZE	Physiologie Végétale
M. FRASNAY	Mathématiques
M. CASSAGNAU	Zoologie
M. GUERIN	Mathématiques

MAITRES DE CONFERENCES

M. BLANCHARD	Mathématiques
M. HOFFMANN	Electronique
M. BITSCH	Zoologie
M. FONTAN	Physique Nucléaire
M. PESCIA	Physique
M. SICARD	Biologie Génétique
M. CAUSSINUS	Mathématiques Appliquées
M. de LOTH	Chimie Physique
M. MARTY	Physique Industrielle
M. BAUDRAS	Chimie Biologique
M. DURAND Ph.	Physique
M. LEFEUVRE	Electronique E.N.S.E.I.H.T.
M. SOUQUET	Géologie
M. SAPORTE	Physique
M. ATTEIA	Mathématiques
M. ENJALBERT	Chimie
M. IMBERT	Psychophysiologie
M. SCHNEIDER	Biologie Cellulaire
M. ANGELINO	Génie Chimique
M. MARTIN	Génie Electrique
M. THENOZ	Génie Civil
M. DABOSI	E.N.S.C.
M. CALVET	Mécanique des Fluides (E.N.S.E.I.H.T.)
M. PAGANI	Physique
M. CUPPENS	Mathématiques
M. PERENNOU	Informatique
M. REY	Génie Electrique
M. MATHIEU	Chimie Analytique
M. TRANNOY	Physique (E.N.S.E.I.H.T.)
M. CASTAGNETTO	Mathématiques (E.N.S.E.I.H.T.)
M. CASTAN	Informatique
M. GILOT	Génie Chimique (Institut du Génie Chimique)
M. LANTELME	Chimie Industrielle
M. CALMON	Techniques Agricoles
M. TRUCHASSON	Mécanique
Mlle BARBANCE	Mathématiques
M. VERDIER	Physique
M. GILLY	Génie Mécanique
M. VEDRENNE	Mesures Physiques

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M. PUN

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. BEAUFILS	Informatique
M. DARROZES	Mécanique
M. PRADINES	Mathématiques
M. BARTHET	Mathématiques

PERSONNEL DE L'UNIVERSITE AFFECTE A L'INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUEES DE TOULOUSE

PROFESSEURS

M. ROQUES	Chimie Industrielle
M. GRATELOUP	Génie Electrique
M. MASO	Génie Civil

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. CASSIGNOL	Génie Electrique
M. COLLETTE	Physique

MAITRES DE CONFERENCES

M. FAGET	Physique
M. SCHUTTLER	Physique
M. MIRA	Génie Electrique
M. LETURCQ	Génie Electrique
M. SIRIEYS	Génie Civil
M. DURAND G.	Chimie
M. CARRARA	Physique

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. BROUSSEAU	Physique
M. LACAZE	Mathématiques

ADMINISTRATION

M. PRINEAU — Secrétaire Général de l'Université

"Les malades avaient d'abord pris un tel empire sur leurs médecins que ceux-ci avaient fini par renoncer à l'emploi du mercure... mais voilà qu'aujourd'hui les docteurs de l'ancienne loi se sentent pris d'une recrudescence d'applications hydrargyriques qui tient d'une rage rentrée..."

ou encore

"Quand vous verrez une belle intelligence s'éteindre, une forte santé s'étioler sans cause connue et en dépit du régime le plus hygiénique, pensez au sublimé corrosif"

in Manuel de la Santé F.V. RASPAIL
(1876)

AVANT PROPOS

Ce travail a été effectué au Laboratoire des composés azotés polyfonctionnels, dirigé par Monsieur le Professeur MIQUEL, Laboratoire de Pétrolèochimie, puis Monsieur le Professeur LATTES.

A Monsieur MIQUEL, qui a guidé mes débuts dans un travail de thèse de 3° Cycle, je redis ma profonde reconnaissance.

Cette idée de travail sur l'aminomercuration m'a ensuite été proposée par Monsieur LATTES, auquel je suis heureux d'exprimer aujourd'hui ma plus vive gratitude.

Je lui suis très reconnaissant non seulement de m'avoir constamment aidé dans ce travail qu'il a toujours suivi avec beaucoup d'intérêt, mais aussi de la sympathie très encourageante qu'il n'a cessé de me témoigner. J'ai eu la chance au cours de ces années passées à ses côtés, de profiter à la fois de ses connaissances et de ses intuitions. Je lui sais enfin gré d'avoir toujours respecté mon propre point de vue.

Je suis donc très heureux, après l'espoir qu'il a mis dans cette idée, de lui en dédier tout particulièrement la réalisation.

Monsieur le Professeur LESBRE me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse ; je tiens à exprimer ma reconnaissance à celui auquel je dois d'être entré dans la recherche

Monsieur le Professeur CALAS, Doyen Honoraire de la Faculté des Sciences de l'Université de BORDEAUX a bien voulu effectuer un déplacement pour participer à ce jury. Je suis particulièrement honoré de sa présence et lui adresse mes plus respectueux remerciements.

Je remercie également Monsieur le Professeur YATES de l'Université de TORONTO d'avoir bien voulu accepter de revenir à TOULOUSE pour juger ce travail.

Enfin je remercie Monsieur le Professeur MATHIS d'avoir bien voulu rajouter à ses activités l'examen de ce travail. Je tiens à lui exprimer ma gratitude, non seulement pour le goût de la chimie qu'il a su nous donner par son enseignement, mais aussi pour le modèle d'Universitaire qu'il représente.

Je tiens également à remercier plusieurs personnes pour divers conseils ou informations que j'ai pu recevoir d'elles :

- Monsieur GIELEN de l'Université de Bruxelles pour les spectres de masse
- Monsieur MOULINES de l'Université de BORDEAUX pour ses suggestions dans la partie hétérocyclisation
- Monsieur Ph. DURAND pour ses suggestions.

- Messieurs TORDO et STELLA du Laboratoire du Professeur SURZUR qui m'ont fait gagner un temps précieux pour leurs informations et suggestions relatives à la dernière partie de ce travail : je les en remercie très vivement.

- Monsieur PROME pour son aide dans l'interprétation des spectres de masse.

Une bonne partie de ce travail n'aurait pu être menée à bien sans la contribution de J. ROUSSEL que je remercie particulièrement, non seulement pour le travail de RMN à des heures parfois indues, mais aussi pour son apport dans la discussion rigoureuse et documentée des résultats.

Je remercie également, Messieurs TRAN LE TRANG et DALL'AVA pour les spectres à 60 MHz, et tous les camarades du Laboratoire qui très nombreux m'ont aidé dans la réalisation du manuscrit et en particulier :

- A. KLAEBE dont l'amitié et les qualités de chercheur m'ont été précieuses pendant ces années passées ensemble.

- J.P. LAVAL avec lequel une partie de ce travail a été effectuée.

A mes Parents,

A ma Femme
très présente dans ce travail

A Joëlle, Marc, Véronique.

SOMMAIRE

INTRODUCTION 1

Aperçu général sur la réactivité des organomercuriques 3

CHAPITRE I - SYNTHESE DES AMINOMERCURIQUES 7

1 - Observations et résultats préliminaires 7
2 - Réactions d'aminomercuration de l'éthylène 8
3 - Réactions d'aminomercuration d'oléfines substituées 10
a) - aminomercuration du propène 10
b) - aminomercuration du styrène 11
c) - aminomercuration des butènes 12
d) - application à d'autres composés éthyléniques 13

4 - Partie Expérimentale 16

CHAPITRE II - MECANISME DE LA REACTION D'AMINOMERCURATION 21

Introduction
I - Aspects théoriques de la mercuration des oléfines .. 21

1 - Mécanisme ionique 22
2 - Mécanisme moléculaire 23

II - Résultats expérimentaux 23

1 - Influence de la nature des réactifs et de leurs proportions

a - Rôle du sel mercurique 24
b - Rôle du solvant 26
c - Stoechiométrie de la réaction 29
d - Influence de l'amine 29

2 - Détermination de l'ordre de la réaction par rapport au sel mercurique 29

3 - Influence de l'addition d'ion commun ou d'acide fort 31

a - Effet d'ion commun 31
b - Addition d'acide perchlorique 32

III - Interprétation 33

IV - DISCUSSION - CONCLUSION..... 36

V - PARTIE EXPERIMENTALE 38

CHAPITRE III - REACTION DE DESOXYAMINOMERCURATION 43

1 - Mise en évidence de la réaction 43
2 - Caractéristiques de la réaction de désoxyaminomercuration 45
a) - Extension de la réaction à d'autres composés oxymercuriques 47
b) - Effet de la basicité de l'amine 49
c) - Effet du groupe partant 51

3 - Interprétation et discussion 52

Partie Expérimentale 55

CHAPITRE IV - STRUCTURE DES COMPOSES AMINOMERCURIQUES 61

I - Etude d'aminomercuriques en spectrométrie de RMN 62

1°) - aminomercurique résultant de l'amination de l'éthylène 62
2°) - aminomercurique résultant de l'amination du styrène 66
3°) - Applications à la détermination de structures 70

II - Etude d'aminomercuriques en spectrométrie de masse 74

III - Partie expérimentale 76

CHAPITRE V - REDUCTION DES AMINOMERCURIQUES 77

I - Aspects théoriques 77

II - Résultats et interprétation 82

1) - Hydrogénolyse de $\rangle N\text{-}CH_2CH_2HgCl$ 82

2) - Hydrogénolyse de $\rangle N\text{-}\underset{H}{\overset{R}{C}}\text{-}CH_2HgCl$ 83

a) Mécanisme de la réduction par l'alumino-hydrure de sodium 85
b) Mécanisme de la réaction d'isomérisation 86
c) Etude des autres produits de la réaction 89
- diamine 89
- dérivé symétrique 91

3) - Hydrogénolyse de $\rangle N\text{-}\underset{R}{\overset{R}{C}}\text{-}CH_2HgCl$ 92

Interprétation 93

Partie Expérimentale 95

CHAPITRE VI - AMINOMERCURATION INTRAMOLECULAIRE 105

Introduction 105

I - Réaction de cyclisation du N-propyl amino-1 pentène-4 107

1°) - Stoechiométrie de la réaction :
Etude de la cyclisation par RMN 108
2°) - Effet du sel mercurique 109
3°) - Effet du solvant :
Aminomercuration intramoléculaire ;
assistance anchimérique 109

II - Effets des substituants sur l'atome d'azote 111

III- Effets de substitution sur la chaine carbonée 112

Hétérocyclisation du N-propyl méthyl-2 amino-1 pentène-4 113
Structure du mercurique intermédiaire 114
Réduction du mercurique 115

IV - INFLUENCE DES SUBSTITUTIONS SUR LA DOUBLE LIAISON 116

1°) - Amines éthyléniques alkylées en fin de chaîne 117
Structure du mercurique intermédiaire 118
Réduction du mercurique 121

2°) - Amine éthylénique monoarylée en fin de chaîne 121
Structure du mercurique intermédiaire 121
Réduction du mercurique 124

3°) - Amine éthylénique dialkylée en fin de chaîne 124
Structure du mercurique intermédiaire 125
Réduction du mercurique 128

V - Modification de la longueur de la chaîne carbonée 129

VI - Extension de la réaction à quelques cas particuliers 130

1°) - Cyclisation d'anilines orthosubstituées 131

. o.(butène-2 yl)-1 N-méthyl aniline
Structure des mercuriques intermédiaires 132
Réduction des mercuriques 136

2°) - Hétérocyclisation de système norbornényle 136

3°) - Synthèses d'hétérocycles à jonction spiro 137

Partie expérimentale 142

CHAPITRE VII - STEREOCHIMIE DE LA REACTION D'AMINOMERCURATION 159

I - Aspects théoriques 159

II- Résultats expérimentaux 162

1°) - Choix des substrats éthyléniques 163
2°) - Etude des organométalliques obtenus par aminomercuration

a) - N-propyl amino-1 hexène-4 165
b) - Amino-1 phényl-5 pentène-4 cis 165
c) - ortho (butène-2 yl)-1 N-méthyl aniline 168

III- Discussion et interprétation 172

1°) - Cas d'une double liaison cis 173
2°) - Cas d'une double liaison trans 176
3°) - Vérification de l'hypothèse relative à l'interaction : azote-mercure 177

IV - Conclusion 178

V - Partie Expérimentale 178

CONCLUSION 183

BIBLIOGRAPHIE 185

INTRODUCTION

Les méthodes les plus générales pour introduire une fonction dans une chaîne carbonée ou la modifier, sont certainement celles qui mettent en jeu des composés organométalliques. Depuis les travaux de V. Grignard, les dérivés du magnésium occupent une place de choix dans ce domaine qui s'étend du lithium aux métaux les plus lourds, comme le plomb, en passant par les éléments de transition.

Lorsqu'on essaie de préparer des magnésiens fonctionnalisés, c'est à dire lorsqu'on essaie par cette voie de synthétiser des composés à plusieurs fonctions, on est gêné par la réactivité propre de la fonction qui réagit pour son compte sur le magnésien au fur et à mesure qu'il se forme, ou par l'impossibilité que l'on rencontre de préparer ces organométalliques. Par le biais du blocage de groupements à l'aide de réactifs permettant une régénération ultérieure, on peut pallier au premier handicap. Par contre, il est plus difficile de remédier au second : la stabilisation des magnésiens vinyliques à l'aide de solvants de basicité convenable, découverte et développée par NORMANT, est un exemple de résolution de ce type de problème.

Les composés organomagnésiens possédant une fonction amine appartiennent à ce deuxième groupe. Il est en effet très difficile de préparer de tels dérivés et mis à part quelques cas particuliers, comme par exemple $(CH_3)_2N\text{-}CH_2CH_2CH_2MgBr$, ils ne sont pas connus. Ces difficultés, liées plus spécialement à la facilité avec laquelle l'azote donne des réactions de participation, limitent les méthodes de préparation de ces substances.

Dans le cadre de l'étude générale des "composés azotés polyfonctionnels" entreprise dans notre laboratoire, nous nous sommes proposés de synthétiser des dérivés aminométalliques dont la réactivité, moindre que celle des magnésiens pour éviter les inconvénients cités ci-dessus, sera suffisante pour être exploitée.

Notre choix s'est porté sur le mercure qui semblait convenir pour des raisons que nous exposerons plus loin et plus particulièrement par sa position dans l'échelle des électronégativités. Nous avons ainsi tenté de synthétiser des composés aminomercuriques et d'étudier leur réactivité.

Le mémoire que nous présentons ici résume les résultats que nous avons obtenusdans ce domaine et sera présenté en suivant le plan ci-après.

Après une mise au point sur la réactivité des composés organomercuriques en général, nous exposerons les essais de synthèse directe des aminomercuriques. L'étude du mécanisme de formation de ces substances,

préalable indispensable à des essais indirects de synthèse d'aminomercuriques à partir de composés voisins oxymercuriques, sera également abordée. La nature exacte des substances aminomercuriques obtenues dans les deux cas - préparation directe ou indirecte - sera alors déterminée.

Enfin l'application des résultats précédents à des amines éthyléniques primaires et secondaires sera également rapportée, les résultats obtenus ainsi que les précédents devant permettre d'aborder la stéréochimie de la réaction d'aminomercuration qui fera l'objet de la dernière partie de ce mémoire.

APERCU GENERAL SUR LA REACTIVITE DES ORGANOMERCURIQUES

En chimie organométallique les composés organomercuriques, d'abord synthétisés en raison de leurs propriétés pharmacodynamiques, occupent une position assez particulière. Ils montrent en effet une réactivité bien moins grande que celle de la plupart des organométalliques utilisés en synthèse organique. Cette caractéristique est en fait liée au caractère ionique peu marqué de la liaison carbone métal (11%, réf. 1) qui s'explique par l'électronégativité du mercure, 1,95 (2), assez proche de celle du carbone.

Les principaux composés du mercure peuvent être classés en trois catégories fondamentales :

- dérivés du type R-Hg-X, préparés généralement par action des sels mercuriques sur les magnésiens correspondants (3) ;
- dérivés symétriques R_2Hg, obtenus de la même façon à partir d'un excès de magnésien, ou par réduction des précédents ;
- produits d'addition de sels mercuriques sur les liaisons π , dont les applications en synthèse organique sont très nombreuses.

a) - *Organomercuriques du type RHgX*

Le caractère ionique peu marqué de la liaison C-Hg permet de prévoir différents types de réactivité pour de tels composés :

- Tout d'abord l'ionisation $R^- \quad ^+HgX$, s'apparentant à celle des organométalliques classiques, peut conduire à des réactions d'alkylation en présence d'halogénures très activés (4) : le carbanion se formant directement ou par l'intermédiaire de l'anion RHg^- (5). Notons que ces réactions sont historiquement très importantes puisqu'elles ont permis à HUGHES et INGOLD d'établir les caractéristiques des réactions électrophiles (6, 7).

La coupure ionique conduisant au cation R^+ est rendue possible si le substituant X dans RHgX est peu nucléophile, ce qui est le cas en particulier des perchlorates. Ce type de clivage est à la base de réactions de substitution électrophile aromatique réalisées à partir d'organomercuriques (9), ou de réactions de participation. Ainsi, la démercuration du perchlorate de cyclohexylmercure dans le benzène, conduit au cyclohexylbenzène (10).

La coupure radicalaire donnant $R^{\cdot}$ est également connue, par exemple dans la réduction des mercuriques RHgX en RH (11).

b) - *Organomercuriques symétriques*

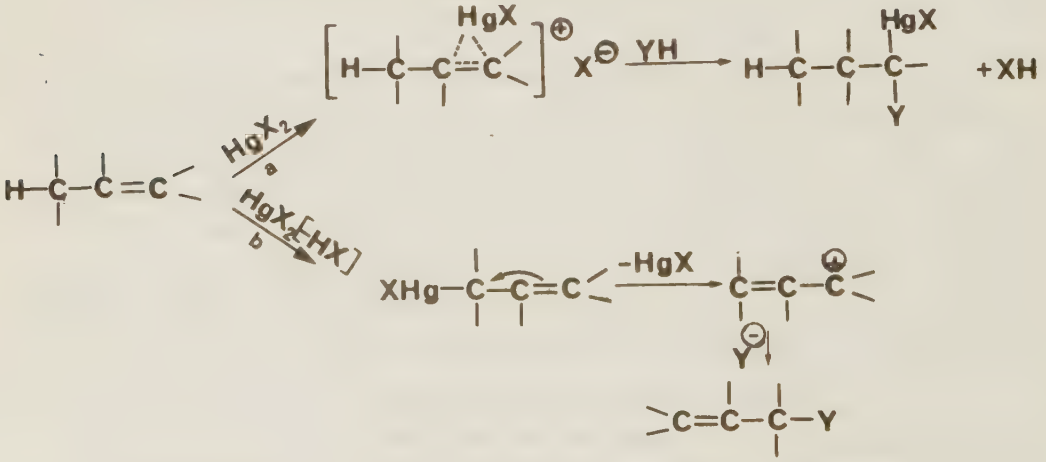
Plus instables que les précédents, ils sont généralement formés au cours des réactions radicalaires de ceux-ci, et du fait de leur symétrie, ils sont caractérisés par le caractère homolytique de leur clivage.

c) - *Composés d'additions des sels mercuriques sur les liaisons π*

Cette réaction, connue depuis 1892 (12), a été très développée car elle conduit, par l'intermédiaire d'un composé d'addition, à l'introduction de nombreuses fonctions sur une liaison π . Plusieurs revues ont analysé les différentes applications possibles (13, 14, 15). Rappelons que l'une des plus anciennes est l'hydratation des carbures acétyléniques en présence de sels mercuriques par l'intermédiaire d'un organomercurique dont la structure est encore mal connue (3).

De façon générale, l'addition d'un sel mercurique sur une double liaison peut conduire :

- soit au composé d'addition (voie a) dans lequel intervient le solvant à hydrogène mobile qui participe à la réaction ;
- soit au produit d'oxydation allylique (voie b).



Cette grande réactivité des sels mercuriques vis à vis des oléfines doit être rapprochée des complexes que celles-ci forment avec de nombreux métaux, en particulier l'argent, le platine ou le rhodium (16, 17). Mais dans le cas du mercure, le composé obtenu n'est pas un métallocène. En effet, le complexe intermédiaire, dont la structure sera discutée ultérieurement, est

formé à l'aide des orbitales 6s et 6p qui, dans le cas du mercure, sont hautes en énergie. Dès lors, il évolue rapidement en donnant des produits d'addition, soit après attaque du solvant, soit par réaction sur un site riche en électrons. Cet intermédiaire a par exemple été utilisé pour réaliser des réactions d'alkylation du type Friedel et Crafts (18), réactions particulièrement développées par JULIA, COLOMER et LABIA (19, 20, 21).
Le produit d'addition obtenu suivant la voie (a) permet d'introduire différents types de groupes Y : la réaction initialement développée pour Y = OH, OAc, OR (13) (oxymercuration) a ensuite été étendue au groupement NO_3 (22), NO_2 (23), N_3 (24, 25), ROO, HOO (26, 27) ou amide (28).

Quant au produit d'oxydation allylique, (voie b) il est obtenu par une réaction comparable à celle des sels de plomb (29), l'intermédiaire organomercurique pouvant dans certains cas être isolé (30, 31). Cette réaction est actuellement étudiée en France par METZGER et ARZOUMANIAN (32). Signalons également une réaction voisine découverte par LEONARD (33) : l'oxydation des amines en sel d'immonium par l'acétate mercurique.

But de notre travail

Comme nous l'avons indiqué dans l'introduction, nous nous sommes proposé d'étudier les composés organométalliques du mercure possédant une fonction amine. Nous avons pensé plus précisément que la réaction de mercuration des oléfines devait pouvoir être utilisée comme méthode de N-alkylation des amines, puisque l'oléfine activée sous forme d'ion mercurinium est susceptible de devenir agent de N-alkylation. Inversement d'ailleurs cette réaction pouvait être envisagée comme méthode d'amination d'une double liaison, cette dernière étant préalablement activée dans la forme mercurinium.

Une recherche bibliographique complète des méthodes de N-alkylation nous a montré qu'il n'existe, depuis la réaction d'Hoffman avec ses inconvénients connus, que des méthodes spécifiques propres à tel ou tel type de molécules. De même les méthodes d'amination de doubles liaisons sont peu nombreuses : tant par voie radicalaire - il existe quelques cas qui conduisent à des mélanges de produits d'alkylation mais avec un rendement assez faible (34, 35) - que par voie ionique, pour laquelle en dehors de la méthode par l'acide nitreux, on ne connait que peu d'exemples.

Nous avons donc envisagé de réaliser la réaction schématisée plus haut (voie a) dans laquelle Y =-N$\lesssim$, c'est-à-dire l'addition directe d'une amine primaire ou secondaire sur une oléfine :

le composé organométallique formé étant susceptible, par réduction, de conduire au produit de N-alkylation attendu :

L'utilisation des mercuriques, dans ce sens, n'a jamais été envisagée de façon systématique, probablement en raison de la stabilité des composés que les sels mercuriques forment avec les amines. Nous avons trouvé cependant quelques exemples nous permettant de penser que cette réaction était réalisable tout au moins dans certaines conditions.

Ainsi en 1945, FREIDLINA décrit une réaction obtenue à partir de l'éthylène, le chlorure mercurique et la pipéridine (36). De même, en 1949, SACHS décrit un composé obtenu à partir de la même oléfine, d'un sel mercurique, et de la mésidine (37). Enfin WENDT (38) utilise une réaction similaire dans la synthèse de diurétiques par mercuration d'amides éthyléniques.

Ces quelques exemples positifs laissant présager la possibilité d'utiliser ces composés organomercuriques pour la mise au point d'une méthode générale de N-alkylation, nous ont incité à étudier de manière systématique cette réaction.

SYNTHESE DES AMINOMERCURIQUES

CHAPITRE I

SYNTHESE DES AMINOMERCURIQUES

Rappelons que la réaction que nous avons cherché à développer correspond à l'équation suivante :

Dans une première étape, le but principal de notre travail étant, comme nous l'avons indiqué plus haut, de mettre au point une méthode de N-alkylation, la réaction a été réalisée à l'aide de différents types d'amines qui ont été alkylées par des oléfines diversement substituées, de façon à modifier soit les densités électroniques sur les deux atomes de carbone éthyléniques, soit l'encombrement de cette double liaison. Les premiers essais ont fait apparaître une des raisons qui expliquent que les chimistes se soient peu intéressés à cette réaction : lorsqu'on procède au mélange réactionnel, il se forme entre le sel mercurique et l'amine (plus particulièrement dans le cas des amines aromatiques) un lourd précipité qui ne peut être redissous dans aucun solvant aprotique facile à éliminer par la suite (un solvant protique pouvant entrer en compétition avec l'amine).

Malgré cet inconvénient les premiers essais ayant donné des résultats positifs, nous avons successivement examiné le comportement de différents types d'oléfines sur des amines de basicités différentes.

I - OBSERVATIONS ET RESULTATS PRELIMINAIRES

Dans un premier temps, nous avons utilisé des oléfines à l'état de gaz afin de suivre plus facilement la réaction. Pour cela nous avons opéré de la manière suivante : le mélange amine-sel mercurique, avec ou sans solvant,

est relié à un gazomètre à pression constante contenant l'éthylénique gazeux. L'absorption de celui-ci directement mesurable permet de voir immédiatement s'il y a ou non réaction. Celle-ci est ensuite confirmée par caractérisation du produit de N-alkylation provenant de la démercuration de l'intermédiaire par les hydrures complexes :

De façon générale, nous observons deux types de réactions :

a) - absorption d'éthylénique et présence du produit de N-alkylation

b) - absorption importante d'éthylénique (jusqu'à 50% du volume théorique) mais absence, après réduction du mercurique intermédiaire, du produit de N-alkylation.

La présence du produit de N-alkylation dans les réactions du type (a) prouve donc que dans ces cas il y a fixation directe de l'amine sur la double liaison. Le cas des réactions de type (b) sera interprêté ultérieurement.

De plus, les exemples étudiés montrent que le sel mercurique n'agit pas par voie catalytique, car il est nécessaire que celui-ci soit en quantité stoechiométrique molaire par rapport à l'oléfine.

Cette réaction de N-alkylation étant générale, comme nous allons le montrer, nous l'avons appelée "aminomercuration" par analogie avec l'oxymercuration.

II - REACTIONS D'AMINOMERCURATION DE L'ETHYLENE

Nous allons examiner en premier lieu les aminomercurations par l'éthylène, le processus exposé plus haut permettant de connaître immédiatement l'évolution de la réaction.

Après avoir reproduit sur la pipéridine l'expérience de FREIDLINA (36) nous avons étendu la réaction par l'éthylène à différentes amines primaires et secondaires de basicités différentes.

a) - Amines cyclaniques : bases fortes

Nous avons successivement utilisé : la pipéridine, la pyrrolidine et la N-méthyl cyclohexylamine dont les pK_a sont compris entre 11,3 et 10,8.

Ces trois amines donnent des résultats comparables et l'action de l'éthylène en présence de chlorure mercurique, suivie de la réduction par

les hydrures complexes, conduit très facilement à leur produit de N-alkylation.

Amines	% éthylène absorbé	Rdt. en produit d'alkylation
pipéridine	90%	60%
pyrrolidine	100%	70%
N-méthyl cyclohexylamine	80%	50%

b) - *Amines aromatiques*

La même réaction appliquée à des amines aromatiques, moins basiques, donne également des résultats positifs ; ces résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Amines	pK_a	sel mercurique	% d'éthylène absorbé	Rdt. en produit d'alkylation
aniline	4,58	$HgCl_2$	70	40
aniline	id.	$Hg(OAc)_2$	78	43
N-méthyl aniline	4,70	$HgCl_2$	62	40
N-éthyl aniline	5,12	$HgCl_2$	65	45

De plus dans le cas de l'aniline, amine primaire, nous observons des résultats différents suivant le sel mercurique employé. La réduction du mercurique obtenu avec le chlorure conduit à un seul produit d'alkylation, la N-éthyl aniline, alors que cette même réaction faite avec l'acétate conduit à un mélange de produits de mono et de dialkylation :

60% de N-éthyl aniline
40% de N,N-diéthyl aniline.

La présence de cette dernière amine suppose que l'organomercurique réagit sur une deuxième molécule d'éthylène, les deux additions suivantes se produisant successivement :

$$C_6H_5NH_2 + C_2H_4 + Hg(OAc)_2 \longrightarrow C_6H_5NH\ CH_2CH_2Hg\ OAc$$
$$\hookrightarrow C_6H_5NHEt$$

$$C_6H_5NH\ CH_2CH_2HgOAc + C_2H_4 + Hg(OAc)_2 \longrightarrow C_6H_5N(CH_2CH_2HgOAc)_2 \longrightarrow C_6H_5NEt_2$$

III - REACTIONS D'AMINOMERCURATION D'OLEFINES SUBSTITUEES

La deuxième série de réactions est réalisée en introduisant une dissymétrie sur la double liaison. La polarisation ainsi créée peut, d'une part activer la réaction et d'autre part conduire à des produits d'alkylation différents suivant l'atome de carbone sur lequel se fixe l'azote.

a) - Aminomercuration du propène

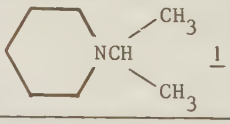
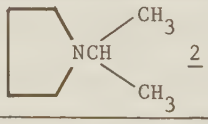
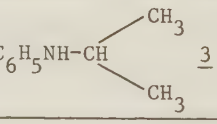
Les phénomènes observés sont les suivants :

- il y a une accélération nette de la réaction par rapport à celle de l'éthylène. Dans des conditions identiques (même amine et sel mercurique à la même concentration) les pourcentages d'éthyléniques absorbés après 60 h sont respectivement :

28% pour l'éthylène
78% pour le propène

- le produit d'alkylation est unique, l'atome d'azote se fixant sur le carbone le plus substitué de l'oléfine.

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Amine	sel mercurique	% d'éthylénique absorbé	nature des produits d'alkylation
	$HgCl_2$	72%	 1
	$HgCl_2$	90%	 2
$C_6H_5NH_2$ $C_6H_5NH_2$	$HgCl_2$ $Hg(OAc)_2$	50% 70%	 3

Dans le dernier cas, l'analyse chromatographique en phase gazeuse des produits obtenus après réduction montre la présence d'un pic très peu intense (de l'ordre de 10%) par rapport à celui correspondant à la N-isopropylaniline : la réaction de dialkylation, si elle a lieu, est dans ce cas très peu importante sans doute en raison des facteurs stériques.

b) - *Aminomercuration du styrène*

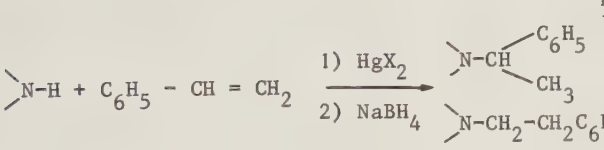
L'activation de la double liaison par le noyau phényle permet de réaliser facilement l'aminomercuration de cette double liaison .

Ainsi la réaction avec des amines de différentes basicités, cyclaniques ou aromatiques, permet d'obtenir le produit de N-alkylation.

Amine	sel mercurique	Rdt. de N-alkylation
	$HgCl_2$	60%
	$HgCl_2$	65%
$C_6H_5-NH-CH_3$	$Hg(OAc)_2$	50%

Dans les trois cas la réaction de N-alkylation présente des particularités qu'il importe de signaler :

(1°) - *Pour les deux premières amines*, on obtient en fait les deux isomères linéaires ou ramifiés :



	>N- pipéridine	>N- pyrrolidine
$>N-CH(C_6H_5)-CH_3$	75%	70%
$>N-CH_2-CH_2C_6H_5$	25%	30%

Ce résultat caractérisant une réaction plus complexe que celle obtenue avec le propène, permet d'envisager :

- soit la formation de deux mercuriques intermédiaires, correspondant aux deux additions possibles sur la double liaison :
- soit une réaction de transposition dans l'étape de démercuration.

Cette seconde hypothèse sera confirmée ultérieurement (chap. V).

(2°) - *Dans le cas de la N-méthyl aniline*, la structure du produit de N-alkylation semble montrer que l'attaque de l'atome d'azote s'est effectuée sur le carbone terminal, contrairement aux résultats obtenus dans l'aminomercuration du propène. Ces résultats apparemment discordants nécessitaient une étude plus approfondie des deux étapes de la réaction : formation du mercurique et réaction de démercuration, que nous exposerons au chapitre II.

c) - *Aminomercuration des butènes*

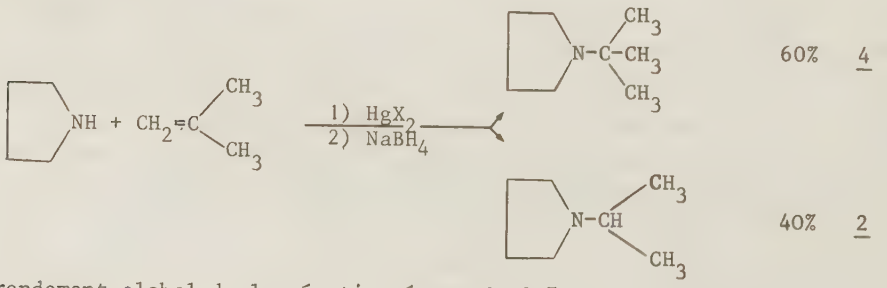
La réaction est ensuite étendue à différents butènes : butène-1, butène-2 et isobutène, dont l'aminomercuration est directement suivie comme précédemment. Dans les trois cas on note une absorption importante d'oléfine mais seul le mercurique de l'isobutène conduit au produit de N-alkylation.

La réaction avec la pyrrolidine et le chlorure mercurique donne les résultats suivants :

	% d'éthylénique absorbé	Rdt. de N-alkylation
butène-1	50%	néant
butène-2	40%	néant
isobutène	100%	70%

Le résultat obtenu dans l'aminomercuration de l'isobutène est à rapprocher de celui obtenu avec le propène : l'absorption de l'oléfine, dont la dissymétrie est plus grande dans ce cas, est plus rapide que celle du propène : dans des conditions identiques (même amine, même sel mercurique à la même concentration, temps de réaction : 60 h) cette absorption atteint 90% pour l'isobutène, 78% pour le propène.

D'autre part le produit de N-alkylation n'est pas unique, puisqu'on obtient en plus de la N-tertiobutyl pyrrolidine, la N-isopropylpyrrolidine :



le rendement global de la réaction étant de 80%.

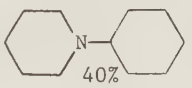
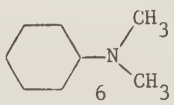
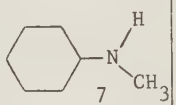
La formation du second produit résultant d'une déméthylation radicalaire du mercurique intermédiaire,sera étudiée ultérieurement (chap. V).

De même les résultats obtenus dans le cas des deux butènes-1 et -2 pourront être interprêtés après étude de la réaction de désoxyaminomercuration des oxymercuriques correspondants (cf. chap. III).

d) - *Application à d'autres composés éthyléniques*

Désirant appliquer la réaction aux différents types d'oléfines, il nous a paru intéressant d'étudier l'aminomercuration de doubles liaisons endocycliques. Nous avons pour cela réalisé diverses aminomercurations des deux substrats suivants : norbornène et cyclohexène.

Les résultats obtenus sont les suivants :

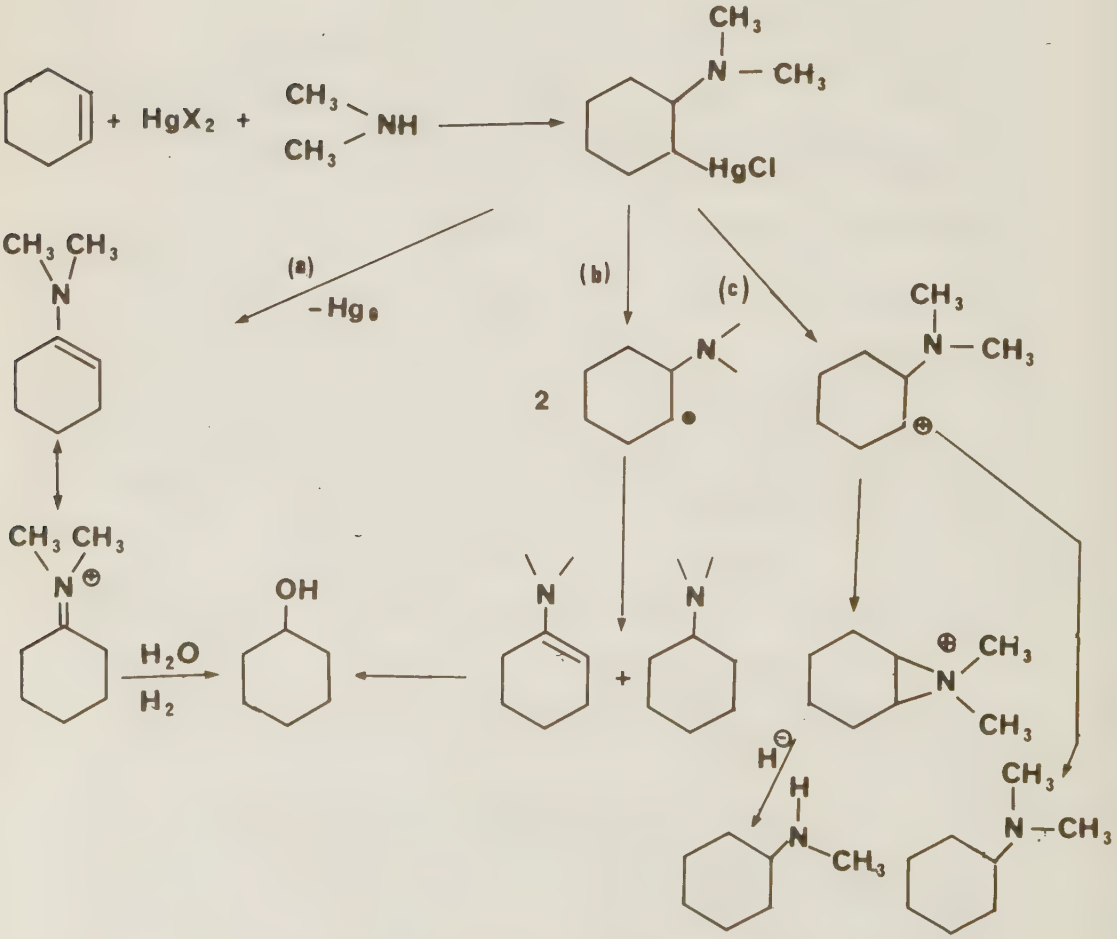
Oléfine	Amine	sel mercurique	Produit de N-alkylation et Rdt.
norbornène	pipéridine	$HgCl_2$	néant
norbornène	$(CH_3)_2NH$	$HgCl_2$	néant
cyclohexène	pipéridine	$HgCl_2$	 5 40%
			 6  7
cyclohexène	$(CH_3)_2NH$	$HgCl_2$	30% 16%
	$(CH_3)_2NH$	$Hg(OAc)_2$	14% 10%

Dans le cas du norbornène, l'utilisation d'une amine même peu encombrée et fortement basique (pK_a = 10,7) ne rend pas possible l'aminomercuration de cette molécule. Cet exemple sera discuté ultérieurement (chap. III).

Par contre le cyclohexène peut être aminomercuré, le groupement cyclohexyle devenant le substituant de N-alkylation. Différents essais avec la diméthylamine font apparaître plusieurs particularités : on obtient deux produits d'alkylation, respectivement la N,N-diméthyl cyclohexylamine, et la N-méthyl cyclohexylamine, les pourcentages de ces deux produits variant

avec le sel mercurique. On note d'autre part une réduction partielle du sel mercurique (30%) ainsi que la formation de cyclohexanol. Enfin dans le cas où l'aminomercuration est réalisée dans l'amine utilisée comme solvant, on n'obtient que le produit de déméthylation N-méthyl cyclohexylamine (Rdt. 42%) et du cyclohexanol (Rdt. 16%), la quantité de mercure déposé restant du même ordre de grandeur que dans les cas précédents (35%).

La présence de ces différents produits peut être interprêtée par le schéma réactionnel suivant :



La réaction (a) correspond à l'oxydation connue des organomercuriques par les sels mercuriques (39) : elle peut être envisagée, puisque nous observons effectivement un dépôt de mercure métallique avant la réduction, dépôt qui est supérieur au rendement absolu de la réaction en cyclohexanol.

La déméthylation d'Hoffmann (c) peut également être envisagée. En effet, nous montrerons ultérieurement (chap. V) que la démercuration dans ce type de composés se fait par un processus partiellement ionique.

Les quelques résultats rapportés ci-dessus montrent que la réaction d'aminomercuration si elle est très prometteuse, présente cependant quelques anomalies qui nécessitent un examen plus complet avant d'envisager sa généralisation. C'est la raison pour laquelle nous avons étudié de façon approfondie les phénomènes observés, plus particulièrement :

- le mécanisme de l'aminomercuration,dans le but de savoir si l'amine et le sel mercurique se fixent successivement sur la double liaison, ou s'ils forment d'abord un composé,fixé ensuite sur l'oléfine;

- la nature du mercurique, surtout lorsque l'on obtient deux produits de N-alkylation ;

- le mécanisme exact de la réaction de réduction, afin d'interpréter les transpositions éventuelles.

C'est à partir d'une meilleure connaissance de ces différents points que nous pourrons envisager une extension plus rationnelle de la réaction.

PARTIE EXPERIMENTALE
du CHAPITRE I

AMINOMERCURATION DE L'ETHYLENE

a) - *Aminomercuration de l'éthylène par la pipéridine et la pyrrolidine*

Le mélange réactionnel : 20 g de chlorure mercurique ($7,4.10^{-2}$ mole) dissous dans 100 ml d'amine, est placé dans une fiole à agitation reliée à un gazomètre à pression constante contenant l'éthylène. Après mesure de la solubilité (600 ml) le mélange est agité jusqu'à l'absorption maximum : respectivement 80 et 90% .

L'amine en excès est ensuite évaporée, le résidu huileux obtenu dissous dans 100 ml de chloroforme et lavé deux fois à l'eau (entraînement du chlorhydrate de l'amine). Après évaporation du chloroforme, le résidu huileux est séché 24 h dans un déssiccateur à acide sulfurique ; le produit obtenu est recristallisé dans l'éther de pétrole.

		F°C	Rdt.	litt. (36)
	9	80°	81%	79%
	10	77°	78%	

Analyse : $C_6H_{12}NHgCl$

Calc. %	C	21,6	H	4,28	N	4,40	Cl	9,70
Tr.		22,13		3,6		4,20		10,01

Réduction des mercuriques

Ces réductions réalisées par différents types de réducteurs,sont décrites dans la partie expérimentale du chapitre V.

b) - *Aminomercuration de l'éthylène par la N-méthyl cyclohexylamine*

En raison des difficultés d'extraction du mercurique formé, le solvant employé est non plus l'amine, mais le THF.

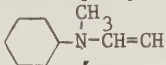
On utilise la méthode précédente. Ainsi à 20 g ($7,4.10^{-2}$ mole) de chlorure mercurique dissous dans 100 ml de THF, on ajoute 16,8 g de N-méthylcyclohexylamine : il se forme un abondant précipité blanc. Après retour à température ambiante, l'appareillage est purgé par de l'éthylène,puis la réaction en phase hétérogène est mise en train. L'absorption maximum (4 jours) est de 1200 ml (70%). Le solide formé en début de réaction est totalement redissous : l'huile claire formée est séparée par décantation. On la dissout dans 100 ml de chloroforme et on la lave à l'eau.

La réduction par $NaBH_4$ est réalisée sur la moitié du produit.

A 10 g ($2,7.10^{-2}$ mole) de mercurique (huile) dissous dans 50 ml d'une solution aqueuse de soude 0,5 N on ajoute en 10 mn 0,76 g de $NaBH_4$ dissous dans 20 ml de soude 2,5 N. Après une heure on recueille 3,4 g de mercure métallique (Rdt. 65%). La phase aqueuse relarguée à la soude et extraite à l'éther donne après séchage et évaporation 1,3 g de N-méthyl, N-éthyl cyclohexylamine (Rdt. : 50%).

$n_D^{25} = 1,487_5$ Spectre de RMN conforme

Essai de bromation

Sur un autre échantillon du même mercurique nous avons procédé à un essai de bromation. Pour cela, le mercurique chloré est d'abord transformé en mercurique bromé par action de KBr suivant CARTER (40). Le produit obtenu, dissous dans 100 ml de bromure d'éthyle, est ensuite soumis à l'action d'une quantité stoechiométrique de brome préalablement dissous dans 30 ml de bromure d'éthyle et irradié (lampe Photoflood) suivant la méthode de MILLER (41). Il se forme une huile sombre qui par distillation donne quelques gouttes d'un produit identifié à  11 (RMN conforme, ν C=C : 1640 cm^{-1}) très rapidement hydrolysé (apparition d'une bande νC=O). Ce produit résulte d'une déshydrohalogénation du sel de pipérazinium correspondant.

c) - *Aminomercuration de l'éthylène par des amines aromatiques*

La méthode est la même que précédemment : le solvant employé est le THF, le sel mercurique a la même concentration ($7,4.10^{-2}$ mole par 100 ml de solvant).

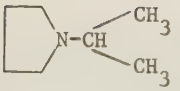
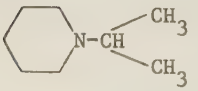
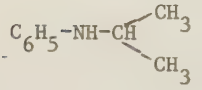
Dans tous les cas, lors du mélange amine sel mercurique, il se forme un lourd précipité redissous en partie ou totalement lors de la réaction. L'absorption d'éthylénique n'étant pas quantitative, le sel amine-sel mercurique dissous lors du traitement du résidu d'évaporation du THF par le chloroforme, est précipité par addition d'éther de pétrole et caractérisé par son point de fusion (entre 160° et 210° suivant les amines aromatiques). Le résidu d'évaporation du chloroforme est réduit par $NaBH_4$ en milieu basique comme précédemment.

Les produits d'alkylation sont caractérisés par chromatographie gazeuse en mélange avec des échantillons authentiques.

III - AMINOMERCURATION D'OLEFINES SUBSTITUEES

a) - *Aminomercuration du propène par la pipéridine et la pyrrolidine*

La méthode est identique. Les produits de réduction sont respectivement la N-isopropylpipéridine, la N-isopropylpyrrolidine et la N-isopropylaniline.

		Rdt.	Eb/760	n_D^{25}	RMN
	2	55%	116°	$1,435_9$	conforme (doublet méthyle I = 6 H à σ = 1,03 ppm)
	1	45%	143°	$1,447_9$	conforme (doublet méthyle I = 6H à δ = 0,98 ppm)
		30%	séparé par CPV	$1,581_4$	conforme (doublet méthyle I = 6H à δ = 1,18ppm) IR : νNH à 3330 cm^{-1}

b) - *Aminomercuration du styrène par la pipéridine, la pyrrolidine et la N-méthyl aniline*

1) - par la pipéridine

Un mélange de 100 ml de pipéridine, 23 g de chlorure mercurique ($8,5.10^{-2}$ mole) et 12 g de styrène (0,115 mole) est agité et chauffé à 50°C pendant 48 h. Il se forme un abondant précipité, mélange d'aminomercurique et de chlorhydrate d'amine. On observe également le dépôt de 2,6 g (17%) de mercure métallique provenant probablement d'une décomposition partielle du produit.

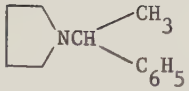
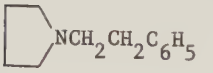
Le précipité est filtré, dissous dans le chloroforme (150 ml) et lavé deux fois à l'eau ; l'évaporation de la phase aqueuse donne 9,5 g (92%) de chlorhydrate F°C=243, après recristallisation dans l'alcool absolu : litt (36) F°C=243 . L'évaporation du chloroforme conduit à 12 g de produit brut (F°C=130) Rdt. = 33%. Par évaporation de l'amine et traitement du résidu comme pour le premier précipité, on obtient 10 g (31%) d'un produit fondant à 130°C (Rdt. global = 64%). Les deux solides sont séchés sur acide sulfurique pendant 15 h, puis recristallisés deux fois dans l'éther de pétrole F°C=117.

Analyse : $C_{13}H_{18}NHgCl$	Calc. %	C	37,0	H	4,25	N	3,30	Cl	8,25
	Tr.		37,12		4,32		3,45		8,31

La réaction de réduction et la caractérisation des produits sont décrites dans la partie expérimentale du chapitre V.

2) - par la pyrrolidine

La méthode est identique à celle pratiquée pour la pipéridine. (Rdt. 58%). Les deux produits obtenus après réduction sont séparés par chromatographie gazeuse préparative : colonne SE 30 à 10%, 20 pieds, 170°, débit de gaz vecteur 130 ml/minute.

		n_D^{25}	
	12	$1,520_1$	RMN conforme : doublet méthyle (3H) à δ = 1,3 ppm
	13	$1,536_2$	RMN conforme

Analyse : $C_{12}H_{17}N$ Calc. % C 82,3 H 9,7 N 8,0
Tr. 81,03 9,83 8,96

Dans les deux cas (pipéridine et pyrrolidine) les proportions des deux isomères sont déterminées par CPV, après étalonnage, à partir des mélanges connus de produits purs.

3) - par la N-méthylaniline

Le solvant employé est le THF : 100 ml, contenant $7,4.10^{-2}$ mole de sel mercurique et 15,5 g ($14,8.10^{-1}$ mole) de N-méthylaniline.

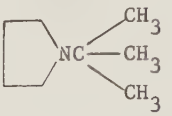
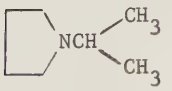
La réduction et les caractéristiques du produit obtenu sont données dans la partie expérimentale du chapitre III.

c) - *Aminomercuration des butènes par la pyrrolidine*

La technique est identique, le solvant employé étant l'amine. Dans les deux premiers cas (butène-1, butène-2) la réduction de l'huile intermédiaire ne donne que la pyrrolidine.

Dans le cas de l'isobutène l'huile obtenue est, après traitement, réduite par $NaBH_4$ (Rdt. Hg = 91%).

La distillation après extraction à l'éther et séchage donne un mélange de deux produits (Eb_{760} mm = 125°) séparés par chromatographie en phase gazeuse préparative (colonne UCON POLAR 20 pieds, température 80°, débit du gaz vecteur 150 ml/minute).

	n_D^{25}	
	$1,439_2$	RMN conforme : singulet méthyle (9H) à δ = 1,0 ppm
	$1,435_9$	conforme : doublet méthyle (6H) à δ = 1,03 ppm

Analyse pour la N-tertiobutyl pyrrolidine :

$C_8H_{17}N$ Calc. % C 75,6 H 13,4 N 11,0
Tr. 74,9 13,92 11,8

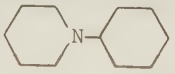
Les proportions des deux isomères sont déterminées comme précédemment par CPV ; le rendement total en produits d'alcoylation est de 70% (après distillation).

d) - *Aminomercuration du norbornène et du cyclohexène*

1) *Norbornène* ;-par la pipéridine : la réaction est faite comme avec le styrène ; la réduction par $NaBH_4$ redonne les produits de départ.

-par la diméthylamine : ce mélange réactionnel (9,42 g de norbornène 0,1 mole ; 27,1 g de chlorure mercurique 0,1 mole ; 2,7 g de diméthylamine en solution benzénique à 33% et THF), agité pendant 3 jours en ampoule scellée à la température ambiante, ne redonne que les produits de départ, après élimination de l'excès d'amine et solvant, puis réduction.

2) *Cyclohexène* ;-par la pipéridine : la méthode est identique à celle décrite pour le styrène : le rendement en chlorhydrate d'amine est de 97%. Le mercurique non isolé est réduit par $NaBH_4$ suivant la technique habituelle Rdt.(Hg) : 70%.

Le produit de N alkylation unique  est séparé par distillation (Rdt. = 40%) ; il est identifié par comparaison avec un échantillon authentique, préparé par action de la pipéridine sur la cyclohexanone (Rdt. = 73% ; spectre IR de l'imine : ν (C=C) à 1630 cm^{-1} RMN conforme), puis hydrogénation catalytique de l'imine sur Pd/C).

N-cyclohexyl-pipéridine : $Eb/_{12}{}^{mm} = 88°$; $n_D^{25} = 1,481_8$; RMN conforme

-par la diméthylamine ; avec le chlorure mercurique : le mélange réactionnel (14,8 g de chlorure mercurique : $5,5.10^{-2}$ mole ; 9 g de cyclohexène 0,11 mole ; 10 ml de diméthylamine 0,15 mole ; THF 100 ml) est agité en ampoule scellée pendant 4 jours; on recueille 2 g de mercure métallique (20%) ; l'huile obtenue après évaporation est réduite par $NaBH_4$; Rdt. (Hg) = 70%) . La CPV du produit d'extraction à l'éther, met en évidence 3 produits séparés par chromatographie gazeuse préparative : colonne UCON-POLAR température 110°, débit de gaz vecteur, 60 ml par minute .

Les trois produits identifiés après séparation, et dosés par chromatographie sont :

- cyclohexanol identifié par comparaison d'indice et de temps de rétention en CPV, avec un échantillon authentique: Rdt. 15%.

-N,N-diméthylcyclohexylamine : Rdt. 30%

$n_D^{25} = 1,454_5$ RMN conforme.

Analyse :	Calc. %	C 75,52	H 13,47	N 11,01
$C_8H_{17}N$	Tr.	75,44	13,29	12,3

- N-méthylcyclohexylamine : Rdt. 16%,

RMN conforme,
identifiée par comparaison avec un échantillon authentique.

- avec l'acétate mercurique : la méthode est identique ; le rendement en cyclohexanol est de 40%.

MECANISME DE L'AMINOMERCURATION

CHAPITRE II

MECANISME DE L'AMINOMERCURATION

Les résultats obtenus au chapitre précédent, dans la synthèse des aminomercuriques ont montré de grandes différences de comportement des divers types d'oléfines, d'amines ou de sels mercuriques utilisés.

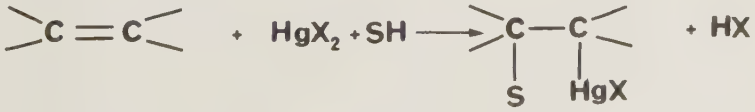
De plus, nous avons signalé au début qu'à la réaction d'aminomercuration se superposait la réaction entre le sel mercurique et l'amine conduisant à un produit d'addition dont le rôle dans le processus global doit être défini.

Le développement de la réaction du point de vue de ses applications en synthèse a donc nécessité une étude plus complète , l'effet des différents paramètres devant être déterminé de façon précise.

Cette étude prend d'autre part un intérêt théorique car elle rejoint celle du mécanisme de la mercuration en général. En effet, la réaction d'aminomercuration pose le problème de façon particulière en raison de l'introduction d'une amine c'est-à-dire d'un très bon ligande de l'atome de mercure.

I - ASPECTS THEORIQUES DE LA MERCURATION DES OLEFINES

Le mécanisme de l'addition des sels mercuriques sur les doubles liaisons en présence d'un solvant protique participant à la réaction a été très largement étudié :



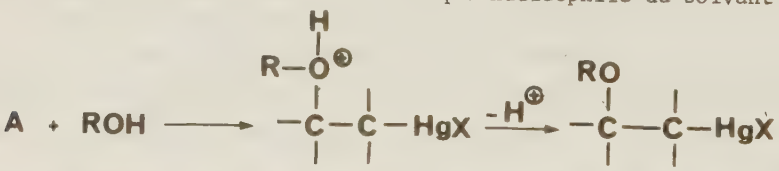
De l'ensemble des résultats observés, il résulte que l'on peut retenir deux mécanismes fondamentaux :

1) - *Mécanisme ionique*

Mettant en jeu une ionisation préalable du sel mercurique, suivie de de la formation d'un cation intermédiaire de type mercurinium, proposé pour la première fois par LUCAS et WINSTEIN (42) :

A

le mercurinium A subissant ensuite l'attaque nucléophile du solvant :

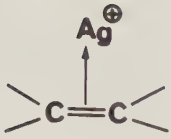


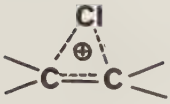
De tels intermédiaires formés entre métaux et oléfines ont déjà été décrits par exemple avec l'argent (43) ou le rhodium (44).

a) - Dans le cas du mercure l'existence d'un complexe π en tant qu'intermédiaire réactionnel de la mercuration ionique a cependant été très discutée. L'hypothèse de LUCAS fut reconsidérée par CHAMBERLAIN (45) puis BROWN (46) qui excluent un tel état de transition, pour le processus déterminant la vitesse. Inversement ALLEN (47) interprête le mécanisme de mercuration de l'éthylène en présence de chlorure mercurique par ce complexe π ; de même KREEVOY (48) qui dans la réaction inverse de désoxymercuration, invoque le même intermédiaire. Pour cet auteur la possibilité de formation du complexe dépendrait du type d'anion lié au mercure : *l'acétate mercurique pourrait donner ce complexe, alors qu'il n'existerait qu'en très faible concentration avec le chlorure.*

b) - D'un point de vue structural, les premières caractérisations d'un mercurinium faites en spectrographie de RMN par SOKOLOV (49) puis SATO (50) ont été contestées. Par contre, OLAH (51) semble l'avoir caractérisé par cette même technique de façon non ambigüe en décomposant un mercurique en milieu superacide à basse température.

Ce dernier résultat est en accord avec l'étude théorique qu'en a faite BACH (52) qui considère le mercurinium comme intermédiaire entre le complexe π typique (par exemple celui formé avec l'ion Ag^+) et le chloronium :



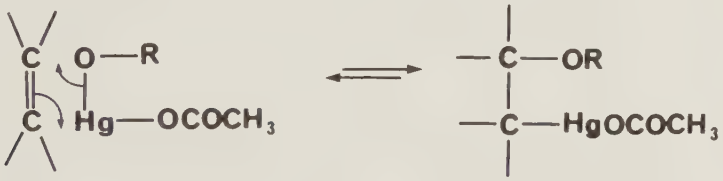


2) - *Mécanisme moléculaire*

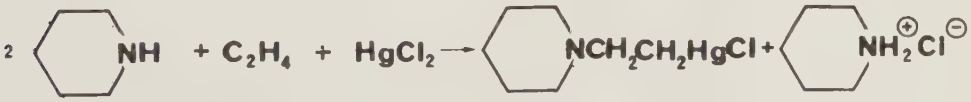
Par opposition au mécanisme ionique précédent, WRIGHT (53) a proposé au contraire une addition moléculaire du sel mercurique et du solvant sur la double liaison ; par exemple, dans le cas d'un alcool, il se formerait un composé intermédiaire d'après la réaction :

$$Hg(OAc)_2 + ROH \longrightarrow ROHgOAc + AcOH$$

composé qui se fixerait ensuite sur la double liaison :



WRIGHT n'a pu mettre en évidence cet intermédiaire, mais a avancé cette hypothèse en s'appuyant sur la seule réaction d'aminomercuration décrite dans la littérature (36)



pour laquelle il suppose la formation préalable de NHgCl homologue de l'entité hypothétique ROHgOAc (53).

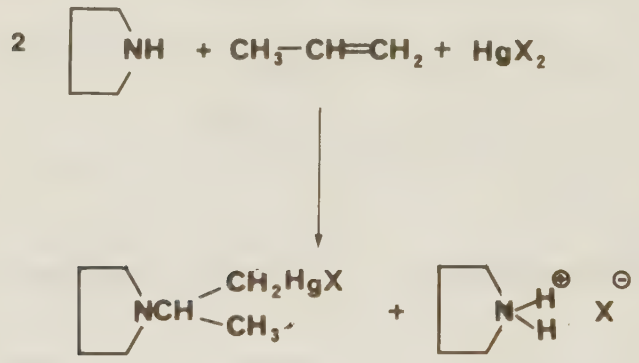
Cette deuxième hypothèse, plausible en raison de la grande affinité du mercure pour les donneurs d'électrons, justifie l'étude du mécanisme de l'aminomercuration susceptible de s'apparenter au mécanisme moléculaire 2.

II - RESULTATS EXPERIMENTAUX

A partir de cette double préoccupation - aspect préparatif et aspect mécanistique - l'étude de la réaction est faite de trois façons ; nous avons étudié tout d'abord les facteurs propres à la réaction : l'effet

du sel mercurique, du solvant et de la stoechiométrie.
Puis, après détermination de l'ordre de la réaction par rapport au chlorure mercurique, nous avons envisagé l'influence de substances ajoutées au milieu réactionnel : ion commun ou acide fort.

Ces différents paramètres sont étudiéssur une réaction témoin (pyrrolidine-propène) choisie en raison de ses caractéristiques expérimentales : oléfine dissymétrique, rendement quantitatif, temps de réaction relativement court (36 h) dans les conditions expérimentales utilisées.



1°) - *Influence de la nature des réactifs et de leurs proportions*

a) - *Rôle du sel mercurique* :

Les sels mercuriques utilisés sont successivement : $HgCl_2$, HgI_2, $Hg(OCOCH_3)_2$, $Hg(OCOCF_3)_2$, $Hg(NO_3)_2$, $HgSO_4$ et un sel mixte $CH_3HgOCOCH_3$.

Les courbes de la figure (II,1) représentant l'absorption du carbure éthylénique en fonction du temps, par le mélange amine-sel mercurique (solvant : THF) mettent en évidence des différences importantes : 90% d'absorption en 72 h pour le chlorure mercurique, contre 42% pour le réactif $CH_3HgOCOCH_3$ dans le même temps.

Les courbes relatives aux nitrate et sulfate mercurique ne sont pas portées sur cette figure : pour le nitrate ceci est dû à l'insolubilité de ce sel dans le THF ; son comportement est donc étudié dans un autre solvant (amine cf. figure II,2, courbe 11) où il peut être comparé au chlorure mercurique dans ce même solvant (figure II,2, courbe 5).

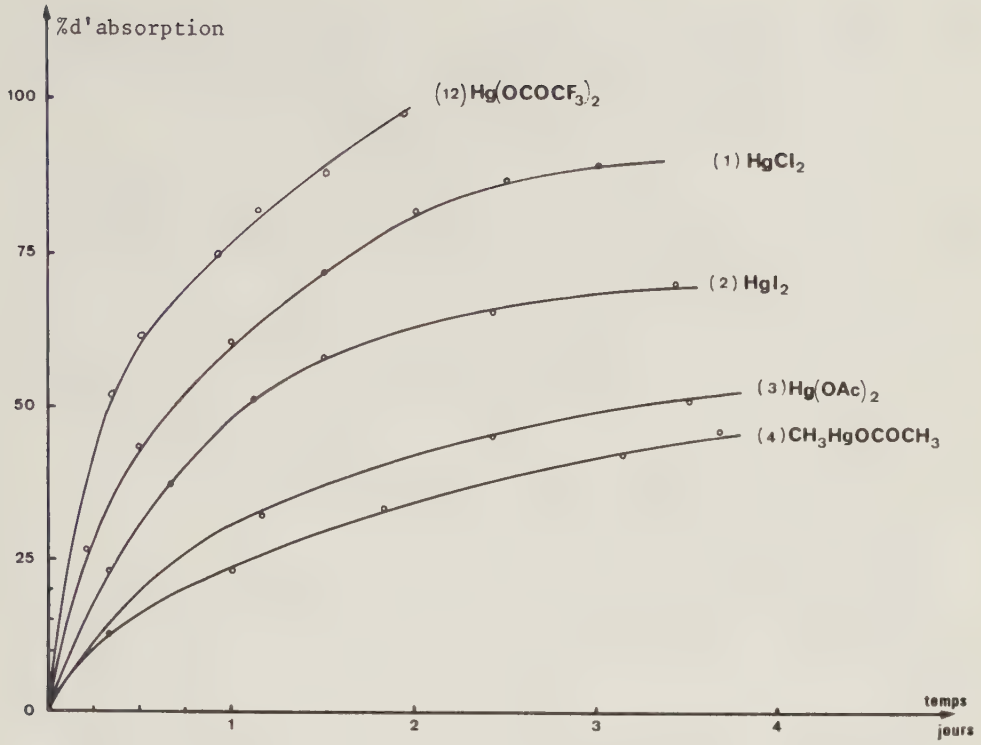


FIGURE II 1
Effet du sel mercurique

Quant au sulfate mercurique il ne donne qu'une très faible absorption, pour les différents solvants étudiés.

Les différences observées doivent être interprêtées sur les deux bases suivantes :

- la nucléophilie de l'anion,
- la dissociation du sel mercurique.

Comme on peut supposer que l'anion du sel mercurique et l'amine peuvent se trouver en compétition, la nucléophilie de l'anion doit être considérée. Il semble que ce facteur soit en cause : la comparaison des courbes 3 et 12 de la figure II,1 obtenues respectivement avec l'acétate et la trifluoroacétate montre en effet que la réaction semble d'autant plus

rapide que la nucléophilie de l'anion du sel mercurique est plus faible. Mais ce résultat doit être considéré avec circonspection, puisque les courbes 5 et 11 de la figure (II,2) obtenues respectivement avec le chlorure et le nitrate mercurique, vont en sens inverse.

Par contre la dissociation du sel mercurique semble être un élément déterminant. Si on compare en effet les pK des sels mercuriques étudiés et les courbes expérimentales, on constate l'influence de cette dissociation.

Sel	$Hg(OCOCF_3)_2$	$HgCl_2$	$Hg(OAc)_2$	$CH_3HgOCOCH_3$	HgI_2	$Hg(NO_3)_2$
pK dans l'eau	non déterminé	6,5	8,4	9,2 +	24	++

\+ d'après la référence(54)
++ ce sel se décompose dans l'eau

Bien que ces résultats obtenus dans le THF soient comparés à des pK déterminés dans l'eau, l'accord semble suffisant pour indiquer un effet de l'ionisation du sel mercurique.
L'anomalie observée pour HgI_2 est probablement à relier aux solvates que ce sel forme avec le THF (55), et d'autre part à l'aptitude de l'iodure mercurique à former des complexes.

b) - *Rôle du solvant*

Celui-ci peut intervenir par plusieurs facteurs dans le processus global de l'aminomercuration.
- il intervient en premier lieu sur la *stabilité du sel* formé entre amine et sel mercurique ; on sait que celui-ci peut exister sous deux formes : l'une ionique, formée par la réaction

l'autre résultant d'une substitution. NESMAYNOV (56) cite par exemple :

L'une ou l'autre forme est obtenue préférentiellement suivant le pH ou le solvant employé (57). En milieu eau-acide chlorhydrique par exemple, c'est surtout le produit de substitution qui est obtenu.

- le solvant doit également intervenir *par sa constante diélectrique* sur l'ionisation du sel mercurique lui-même (58) puisque cette ionisation doit être envisagée.

- enfin la réactivité d'ions formés dépendra aussi du *pouvoir solvatant* du solvant, c'est-à-dire de sa basicité. L'étude de ces différents facteurs est faite en réalisant la même aminomercuration témoin que précédemment dans les solvants portés au tableau II,2, les résultats apparaissant sur la figure II,2.

TABLEAU II.2

AMINOMERCURATION DU PROPENE PAR LA PYRROLIDINE ET LE CHLORURE MERCURIQUE

Solvants	amine	THF	THF 60% HMPT 40%	THF 80% HMPT 20%	Diméthoxyéthane
courbes n°	5	6	7	8	9

La comparaison de ces courbes montre (courbes 5 et 6) qu'en utilisant l'amine elle-même comme solvant, on atteint 80% de réaction en 20 h contre 42 h dans le THF. Même si ce cas doit être considéré avec réserve, en raison d'une action de masse possible sur un équilibre éventuel, la même différence s'impose quand on compare les courbes 6 (THF)et 8 (THF-HMPT).

Ces exemples expliquent les résultats obtenus par la somme des deux effets de constante diélectrique et de basicité : plus le solvant est basique (amine) ou de constante diélectrique élevée, plus la réaction est rapide. La réaction est plus rapide dans l'amine (pK_a = 11,4) que dans le mélange THF-HMPT moins basique alors que ce dernier solvant donne du fait de son pouvoir dissociant (ε = 30) une réaction plus rapide que celle observée dans le THF seul (ε = 7,4).

L'effet de solvatation apparait nettement sur les courbes 6 et 9 respectivement obtenues avec le THF et le diméthoxyéthane : bien que de constantes diélectriques très proches, ces deux solvants donnent des résultats différents liés au plus grand pouvoir solvatant du diméthoxyéthane susceptible de former par ses deux atomes d'oxygène un "chélate" avec les cations.

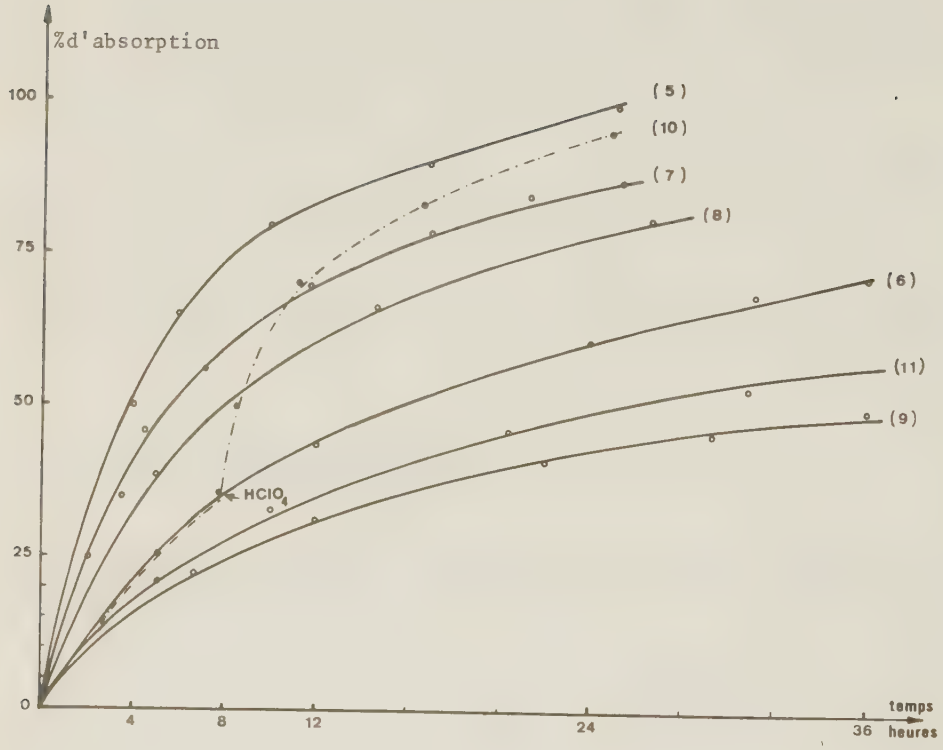
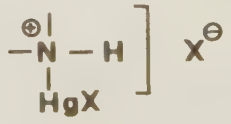


FIGURE II 2
Effet du solvant

L'aminomercuration apparait donc sensible aux effets d'ionisation du sel mercurique, et d'autre part à la solvatation d'un intermédiaire cationique.

Quant au sel intermédiaire formé entre amine et sel mercurique nous avons constaté par résonance magnétique nucléaire que dans les solvants employés, ce sel existait sous la forme



Le signal NH du complexe apparait à champ plus faible que celui dû à l'amine non complexée. La réduction du sel mercurique par un hydrure détruit le complexe, le signal >NH devenant unique ; dans aucun des cas étudiés

nous n'observons la forme $\geq$N-HgX, intermédiaire précisément invoqué par WRIGHT (déjà cité) et cela bien que BREITINGER ait envisagé un équilibre entre les deux formes (59).

c) - *Stoechiométrie de la réaction*

A l'aide du dispositif utilisé, celle-ci est aisément déterminée. Par additions successives d'amine au mélange solvant-sel mercurique, on constate que l'absorption n'est quantitative que lorsque le rapport amine/sel mercurique = 2,ce qui correspond à l'équation proposée pour l'aminomercuration ; un rapport amine/sel mercurique = 1, conduit à un palier correspondant à 45% d'absorption, une addition complémentaire d'amine conduisant à l'absorption maximum.

d) - *Effet de l'amine*

En plus des paramètres précédemment étudiés sur la réaction faite avec la pyrrolidine, le rôle de l'amine est abordé par la comparaison de l'aminomercuration de la pyrrolidine et de l'aniline, dont les pK_a sont respectivement égaux à 11,2 et 4,58 . Les courbes de la figure II,3 montrent les différences observées : sans qu'une généralisation puisse être envisagée à partir de ces deux seuls exemples, il semble que la vitesse de la réaction soit liée à la nucléophilie de l'amine.

II) - DETERMINATION DE L'ORDRE DE LA REACTION PAR RAPPORT AU SEL MERCURIQUE

Nous avons également abordé l'étude du mécanisme de l'aminomercuration à l'aide de la détermination de l'ordre de la réaction par rapport à l'un des réactifs : le sel mercurique. Pour simplifier la cinétique, l'étude est faite en utilisant un excès de l'un des réactifs (amine) de façon à réaliser des conditions de pseudo-ordre (60).

Pour cela on mesure l'absorption d'éthylénique par le mélange sel mercurique-amine, l'amine étant à la fois réactif et solvant;l'ordre de la réaction par rapport à celle-ci est ainsi nul.

Après détermination de la solubilité du propène dans le mélange (absorption très rapide ne pouvant être confondue avec la réaction elle-même), le volume absorbé est mesuré en continu.

L'allure de la courbe expérimentale (figures II.1 ou II.2) permet d'envisager comme probable un ordre 1 par rapport au chlorure mercurique.

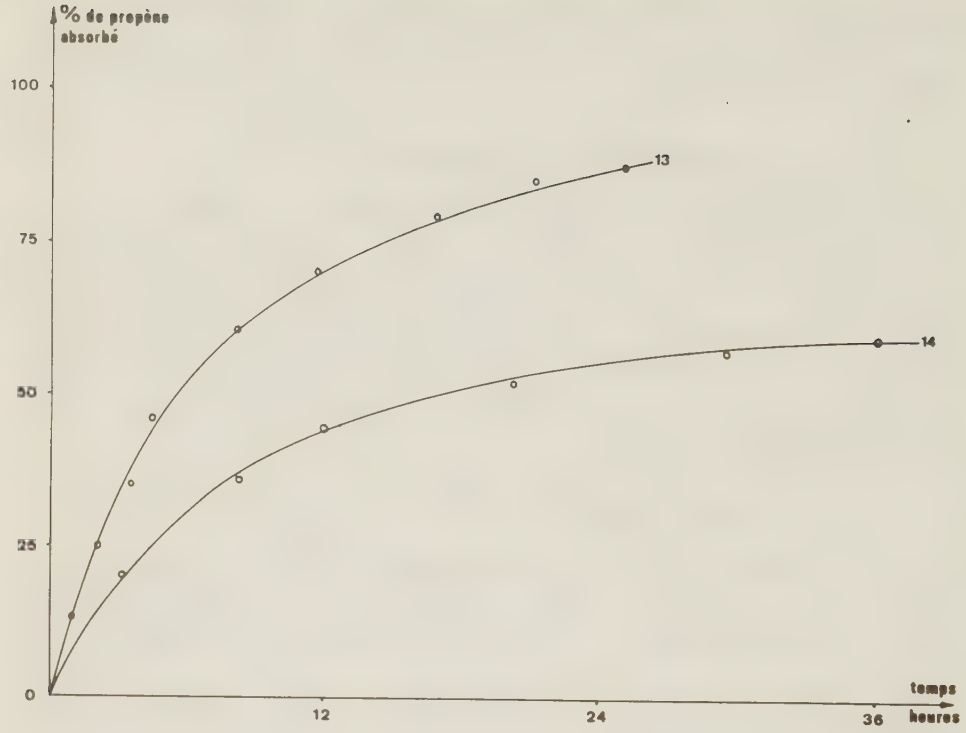


FIGURE II 3
Influence de l'amine

Cette valeur est confirmée par utilisation du temps de 1/2 réaction puisque dans cette hypothèse la loi de vitesse devient :

$$\text{Log}_e \frac{[HgCl_2]}{[HgCl_2]^t} = kt \text{ dans laquelle } [HgCl_2] \text{ et } [HgCl_2]^t$$

représentent respectivement les concentrations initiale et à l'instant t en chlorure mercurique :

$$\text{Log}_e \ 2 = k_1 \cdot t \ 1/2$$

$$\text{soit } t \ 1/2 = \frac{0,6932}{k_1} = \text{constante}$$

Dans le tableau suivant, nous avons rapporté les temps de demi et de trois-quart de réaction, ce dernier pouvait être également considéré comme caractéristique d'un ordre un, puisqu'il est constant dans ce cas.

TABLEAU III

TEMPS DE 1/2 et de 3/4 de REACTION de l'AMINOMERCURATION du PROPENE par la PYRROLIDINE et le CHLORURE MERCURIQUE (θ = + 24°C)

Concentration initiale en $HgCl_2$ (en mole l^{-1})	t 1/2 (heures)	t 3/4 (heures)
$4,63.10^{-2}$	4,75	12,4
$3,7 .10^{-2}$	4,77	11,3
$2,78.10^{-2}$	4,85	14,3
$1,85.10^{-2}$	4,68	11,5

Bien qu'étant moins bon pour le temps de 3/4 de réaction, l'accord sur les valeurs obtenues pour le temps de demi-réaction semble suffisant pour rendre compte d'un ordre 1 de la réaction par rapport au chlorure mercurique.

La relation rappelée précédemment permet d'autre part de déterminer la constante de vitesse de la réaction : dans les conditions de pseudo ordre 1, à partir de la valeur moyenne 4,77 obtenue pour le temps de demi-réaction

$$k_1 = \frac{0,6932}{286} = 2,42.10^{-3} mn^{-1}.$$

Contrairement aux résultats obtenus en oxymercuration (47), *l'ordre peut être déterminé dans le cas de l'aminomercuration dans le sens de l'addition*, la réaction équivalente à la désoxymercuration ne pouvant se produire ici puisque l'acide libéré est piégé sous forme de chlorhydrate.

III - INFLUENCE DE L'ADDITION D'ION COMMUN OU D'ACIDE FORT

Les résultats précédents et l'analogie avec la réaction d'oxymercuration sont confirmés par deux modifications du milieu réactionnel.

a) - Effet d'ion commun :

A la réaction standard étudiée, est ajouté du chlorure du lithium très soluble dans la pyrrolidine et dont l'effet sur la réaction est immédiat.

Deux essais réalisés successivement avec les rapports :

$$\frac{LiCl}{HgCl_2} = 0,5 \quad \text{et} \quad \frac{LiCl}{HgCl_2} = 0,33$$

donnent des pourcentages d'absorption d'éthylénique de 6 et 15% en 15 heures, contre 82% en absence de chlorure de lithium. Cet effet rend également compte de l'ionisation préalable du chlorure mercurique dans les réactions d'aminomercuration. En présence de chlorure de lithium l'équilibre $HgCl_2 \rightleftharpoons Cl^- + HgCl^+$ est très déplacé vers la gauche.

L'importance de l'effet observé est en accord avec les résultats de GOULD (61), qui montre qu'en présence de chlorure de sodium à la concentration 10^{-1}M le chlorure mercurique n'est plus dissocié, mais est transformé en $HgCl_3^-$ et $HgCl_4^{2-}$. Il faut aussi remarquer qu'en absence de chlorure de lithium, la réaction d'aminomercuration peut être auto-retardée puisque l'équilibre d'ionisation du chlorure mercurique déplacé en continu, augmente la concentration en ion chlorure du milieu réactionnel, ce qui pourrait expliquer la dispersion des valeurs correspondant aux temps de 3/4 de réaction.

2) - Addition d'acide perchlorique

Par analogie avec la réaction d'oxymercuration, dans laquelle l'addition d'acide est parfois nécessaire à la réaction (62), plusieurs réactions d'aminomercuration sont réalisées en présence d'acide perchlorique. D'après KRESGE (63) son rôle serait de transformer le sel mercurique en un perchlorate plus ionisé ; par exemple

$$HClO_4 + Hg(OAc)_2 \longrightarrow HgOAc^+ ClO_4^- + AcOH$$

Bien qu'à priori l'addition d'acide ne puisse avoir pour rôle que de protoner l'amine, nous observons suivant le cas deux types d'effets :

- *avec $HgCl_2$*, l'addition d'acide perchlorique (10^{-1}M) au mélange réactionnel, provoque une accélération de la réaction (courbe 10, figure II,2), accélération que l'on peut effectivement interpréter par une plus grande dissociation de ce sel. L'aminomercuration a bien lieu, ce que l'on prouve en mettant en évidence la N-isopropyl pyrrolidine après hydrogénolyse.

- *avec l'acétate mercurique*, on observe dans les mêmes conditions, une absorption quantitative immédiate du carbure éthylénique ; mais il s'agit dans ce cas d'une réaction différente. Le produit d'addition caractérisé par réduction (isopropanol 40%) est en fait le résultat d'une oxymercuration ; en absence d'amine la même oxymercuration est observée, et l'addition

ultérieure d'amine ne produit qu'une absorption négligeable.

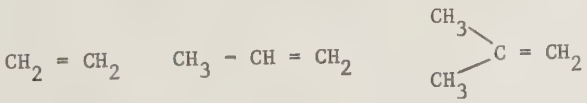
Bien que dans ce cas l'oxymercuration ait lieu, on observe la présence, après réduction, en plus de l'isopropanol de 25% de N-isopropyl pyrrolidine, résultant d'une réaction différente qui sera examinée au prochain chapitre.

III - INTERPRETATION

De l'ensemble de ces expériences peuvent être dégagées un certain nombre de conclusions théoriques et pratiques sur l'aminomercuration en général.

Tout d'abord, les résultats obtenus conduisent aux observations suivantes :

- en utilisant différents sels mercuriques dans plusieurs solvants, le rôle de l'ionisation du sel mercurique est mis en évidence : si cette ionisation est empêchée par complexation du sel mercurique, la réaction n'a pas lieu;
- le sel mercurique, ou son produit d'ionisation, intervient dans le stade lent de la réaction : la réaction est d'ordre 1 par rapport à ce réactif;
- la stoechiométrie de l'aminomercuration est la suivante : amine/sel mercurique = 2. La réaction conduit à une quantité de chlorhydrate d'amine, équivalente à celle d'aminomercurique;
- la structure des aminomercuriques, résultant de la fixation sur des doubles liaisons dissymétriques (propène, styrène), structure déterminée par RMN comme nous le verrons plus loin, montre que l'addition se fait suivant l'orientation "Markovnikov" c'est-à-dire qu'elle est imposée par la polarisation de la double liaison ;
- de plus nous observons que l'absorption est d'autant plus rapide que la dissymétrie de l'alcène est plus grande ; les pourcentages d'absorption mesurée pour trois éthyléniques, après 60 h de réaction, sont les suivants (solvant THF, $[HgCl_2]$ = 0,074 mole.l^{-1}):

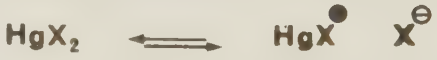


28% 78% 90%

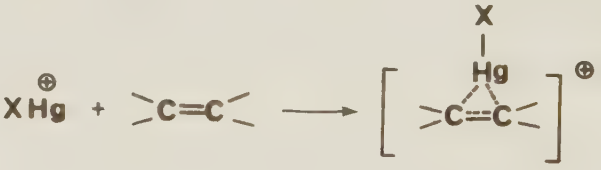
- la différence observée entre oxy et aminomercuration, lors des essais

réalisés en présence d'acide perchlorique en solution aqueuse (oxymercuration complète en 30 mn dans les mêmes conditions), exclue le rôle du nucléophile dans le stade déterminant la vitesse, sinon on observerait des réactivités inverses.

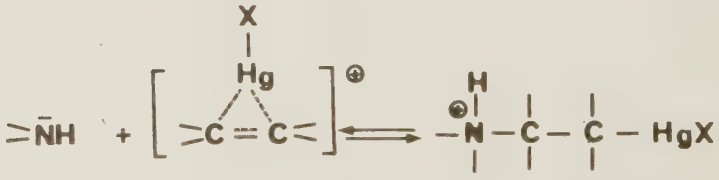
Ces observations caractérisent de façon non ambigüe un mécanisme ionique : malgré la forte interaction azote-mercure conduisant aux sels déjà décrits, le mécanisme proposé par WRIGHT est à rejeter pour la réaction d'aminomercuration. Les résultats expérimentaux nous conduisent à envisager une ionisation du sel mercurique

a 

à partir de laquelle peut se former un complexe identique ou proche du mercurinium déjà discuté.

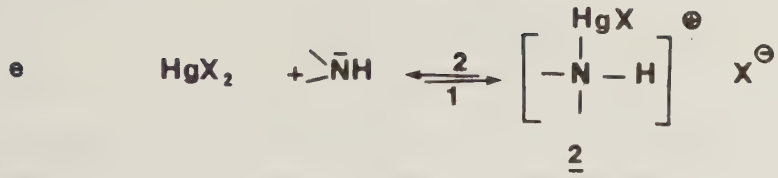
b 

Le complexe peut ensuite subir une attaque nucléophile par l'azote, réaction suivie d'une déprotonation.

c 

d

A ces équilibres doit être ajoutée la réaction entre sel mercurique et amine :



La structure de ce sel établie par RMN excluant également une addition moléculaire d'un produit de substitution : $\rangle N - Hg - X$.

De plus, comme le confirment les résultats cinétiques, le fait que le sens de l'addition sur une double liaison dissymétrique soit déterminé par la polarisation de celle-ci implique, comme stade lent, une attaque électrophile de l'oléfine c'est-à-dire la réaction (b).

C'est ce que confirme également la différence des vitesses observées entre oxy et aminomercuration qui exclue comme étape déterminant la vitesse la réaction (c).

Inversement la réaction plus lente d'aminomercuration doit être interprêtée par l'intervention de la réaction (e) qui diminue la concentration en HgX^+ (effet sur la réaction (a)) ainsi que par une solvatation plus grande de l'état de transition. Ce dernier argument est basé sur une analogie avec une observation faite par SOKOLOV, qui a étudié en RMN le complexe mercurinium dans l'acétonitrile (49). D'après cet auteur l'observation n'est possible qu'en raison de son évolution lente lors de l'attaque par la molécule de nitrile. Il en serait de même dans l'aminomercuration où les deux termes de l'équilibre (c) seraient énergétiquement très proches, l'attaque de l'amine sur le mercurinium étant une réaction lente et réversible comme cela a été envisagé pour la nitromercuration (64).

Il est intéressant de noter que les phénomènes observés pour l'aminomercuration peuvent trouver une interprétation partielle dans la théorie des acides et bases durs et mous :

Le mélange sel mercurique (acide mou) + amine (base dure) donne un complexe moins stable que celui pouvant se former lors de l'addition ultérieure d'éthylénique (base molle), d'où le déplacement de l'équilibre (e) dans le sens 2 en faveur des équations (a) puis (b). Les échecs observés dans les tentatives d'aminostannation (acide dur), peuvent également s'interprêter dans ce sens.

Par contre les réactions d'aminothallation que nous envisageons devraient donner des résultats positifs, le thallium étant un acide mou.

DISCUSSION

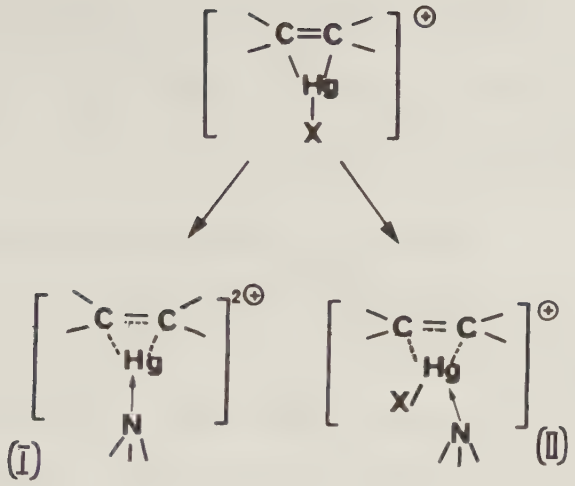
Le mécanisme que nous proposons pour la réaction d'aminomercuration à partir de nos observations expérimentales, met en évidence une des caractéristiques importantes de cette réaction : elle peut être réalisée avec le chlorure mercurique alors que la réaction d'oxymercuration n'a pas lieu avec ce même sel ; nous l'avons vérifié par exemple dans le cas du styrène dont l'oxymercuration par l'acétate mercurique est pourtant immédiate. Cette observation déjà faite par d'autres auteurs, avait conduit KREEVOY (65) à éliminer la formation d'un complexe π avec le chlorure mercurique. De même SOKOLOV (66), réalisant la cyclisation d'alcools éthyléniques qui se fait généralement par l'acétate mercurique, s'étonne d'obtenir un résultat positif avec le chlorure mercurique dans le cas de cette réaction.

La réaction d'aminomercuration présente là un caractère spécifique, à savoir que la formation d'un mercurinium ou d'un état de transition similaire est rendue possible par la présence de l'amine. Celle-ci ne pouvant modifier l'ionisation du sel mercurique par rapport à l'eau ou un alcool pour la réaction d'oxymercuration, c'est bien au stade du complexe intermédiaire qu'il faut envisager son rôle.

Un résultat de la littérature (67) relatif au complexe π formé entre le chlorure de palladium et les oléfines en présence de diméthylformamide, dans lequel une molécule de DMF est liée au métal, nous a conduit à envisager, dans le cas du mercure, la possibilité de formation du mercurinium par assistance de l'amine.

Dans le cas de l'aminomercuration, cette stabilisation du mercurinium peut être envisagée de deux façons :

- soit le complexe (I) dans lequel les orbitales de liaisons du mercure auraient une géométrie sp^2 (hybridation des orbitales 6s et 6p), l'atome d'azote se substituant à l'halogène ; l'intervention des orbitales 6p a en effet été mise en évidence par émission électronique induite (68).
- soit le complexe (II) où l'atome de mercure présenterait une coordinance de 4 par hybridation sp^3, du type de celle de l'ion $HgI_4]^{2-}$.



Dans les deux cas, on peut également envisager une stabilisation additionnelle par l'orbitale 6d du mercure dont l'écart par rapport au niveau 6p n'est que de 2 eV (contre 7 eV entre les niveaux 6s et 6p (réf. 69)). Ce type de stabilisation "retour" a été envisagé par DEWAR (70) dans le cas des complexes platine-oléfines.

L'un ou l'autre de ces intermédiaires, et plus vraisemblablement le II puisqu'on retrouve dans le produit d'addition l'halogène fixé sur l'atome de mercure, permettrait d'interprêter d'une part une stabilisation du mercurinium et donc sa formation possible à partir de $HgCl_2$, et d'autre part l'évolution lente de cet intermédiaire vers le produit d'addition aminomercurique ; ce même schéma ne serait pas applicable à l'oxymercuration, le mercure n'ayant qu'une très faible affinité pour les bases oxygénées (71).

Nous nous proposons d'étudier ultérieurement ce point :

- par l'étude théorique des deux modèles (I) et (II)
- par des essais d'oxymercuration à l'aide du chlorure mercurique, en présence d'une base tertiaire, qui stabiliserait le mercurinium sans que l'aminomercuration soit possible.

x

x x

Ainsi les différents paramètres que nous avons étudié dans la réaction d'aminomercuration nous permettent d'établir son mécanisme ionique ; il semble en outre que cette réaction apporte des éléments complémentaires sur la nature de l'intermédiaire réactionnel. Cette réaction d'aminométallation

devrait pouvoir être étendue, le choix du métal devant orienter préférentiellement vers la réaction d'addition ou celle d'oxydation allylique. Dans cet esprit un exemple récent d'amination catalytique des doubles liaisons par les sels de rhodium et d'iridium vient d'être proposé (72).

PARTIE EXPERIMENTALE
du CHAPITRE II

Origine des produits :

- Les solvants (THF, HMPT, diméthoxyéthane) sont purifiés suivant les méthodes classiques (73).
- Les hydrocarbures utilisés (éthylène, propène, isobutène) sont des produits commerciaux.
- Les sels mercuriques sont des produits FLUKA, sauf deux d'entre eux synthétisés suivant des méthodes décrites.

Trifluoroacétate mercurique $(CF_3COO)_2Hg$

Préparé suivant la technique préconisée par BROWN (74) par action du mélange anhydride et acide trifluoroacétique sur l'oxyde mercurique.

Recristallisé dans l'acide trifluoroacétique. F°C = 167° (litt. 164-168°).

Méthyl-acétoxymercure

Préparé par action du peroxyde de benzoyle dans l'acide acétique à reflux sur l'acétate mercurique, suivant la méthode de NESMEYANOV (56) F°C = 128 (litt. 129°) après recristallisation dans l'éther.

I - DETERMINATION DES COURBES D'ABSORPTION

Le mélange amine-sel mercurique solvant est placé dans une fiole à agitation reliée à un gazomètre contenant l'éthylénique à pression régulée celle-ci étant légèrement supérieure à la pression atmosphérique (+ 4 cm de mercure). Sur l'axe du moteur d'entrainement du gazomètre est monté un potentiomètre par l'intermédiaire duquel le déplacement du gazomètre peut être repéré sur un enregistreur. Après mesure de la solubilité de l'alcène dans le solvant (ou le mélange amine-solvant), le sel mercurique est ajouté. On enregistre ensuite la courbe d'absorption ; le système fonctionne à la température ambiante.

Exemple : Aminomercuration du propène par la pyrrolidine et le chlorure mercurique dans le THF.

Après mesure de la solubilité du propène (340 ml) dans le mélange constitué par 100 ml de THF et 5,25 g de pyrrolidine ($7,4.10^{-2}$ mole), on ajoute 10 g de chlorure mercurique ($3,7.10^{-2}$ mole). L'installation est à nouveau purgée et l'agitation poursuivie jusqu'à absorption quantitative. Le volume du propène absorbé est mesuré soit par pointages périodiques soit par enregistrement continu. En raison de l'imprécision de la mesure en fin

d'absorption, les courbes obtenues ne sont comparées que jusqu'à 85% d'absorption. Le pourcentage d'éthylénique absorbé est déterminé après correction de pression et de température du volume moléculaire.

Le traitement du mercurique obtenu et la réduction en N-isopropyl pyrrolidine ont déjà été décrits au chapitre I. Dans tous les autres essais, réalisés suivant la même technique, l'aminomercuration est confirmée par mise en évidence de la N-isopropyl pyrrolidine par chromatographie au mélange avec un échantillon authentique.

Détermination de la stoechiométrie de la réaction :

Celle-ci est déterminée suivant le même principe : le pourcentage d'absorption maximum est observé après quatre additions successives de 2,5 g de chlorure mercurique ($9{,}2.10^{-3}$ mole) au mélange constitué de 150 ml de THF et 5,25 g de pyrrolidine ($7{,}4.10^{-2}$ mole), puis en réalisant l'opération inverse : deux additions successives de 2,62 g de pyrrolidine ($3{,}7.10^{-2}$ mole) au mélange THF (100 ml) contenant 10 g ($3{,}7.10^{-2}$ mole) de chlorure mercurique, avec mesure après chaque addition du volume de propène absorbé.

Aminomercuration du propène par l'aniline et le chlorure mercurique

Après mesure de la solubilité du propène (450 ml) dans le mélange THF (100 ml) aniline (6,85 g , $7{,}4.10^{-2}$ mole) , on ajoute à la solution 10 g ($3{,}9.10^{-2}$ mole) de chlorure mercurique. L'agitation est poursuivie jusqu'à l'obtention d'un palier de la courbe : 58%.

L'aminomercuration est confirmée après réduction, par la mise en évidence de N-isopropyl aniline (chromatographie au mélange avec un échantillon authentique).

II - DETERMINATION DE L'ORDRE DE LA REACTION PAR RAPPORT AU CHLORURE MERCURIQUE

On réalise 5 réactions d'aminomercuration successives du propène par la pyrrolidine et le chlorure mercurique, l'amine étant utilisée comme solvant (ordre par rapport à la réaction : 0), en modifiant la concentration du chlorure mercurique.

D'après la stoechiométrie de la réaction précédemment déterminée, la mesure du volume d'éthylénique absorbé, qui correspond à la quantité de chlorure mercurique ayant réagi, mesure l'avancement de la réaction.

Les résultats obtenus à partir de 100 ml d'amine, à la température d'environ 24° (appareillage non thermostaté) sont les suivants :

Masse de $HgCl_2$ en g pour 100 ml d'amine	$HgCl_2$ en mole l^{-1}	demi-absorption en ml	3/4 absorption en ml	t(1/2)	t(3/4)
12,5	$4{,}63.10^{-2}$	540	810	4,75	12,4
10	$3{,}7 \cdot 10^{-2}$	432	650	4,77	11,3
7,5	$2{,}78.10^{-2}$	325	490	4,85	14,3
5	$1{,}85.10^{-2}$	217	434	4,68	11,5

III - AMINOMERCURATION DU PROPENE EN PRESENCE DE CHLORURE DE LITHIUM

Au mélange réactionnel constitué par le mélange de 100 ml de pyrrolidine et 10 g ($3,9.10^{-2}$ mole) de chlorure mercurique, on ajoute du chlorure de lithium et après mesure de la solubilité du propène dans la solution, on enregistre la courbe d'absorption.

Les résultats sont les suivants :

Mole de LiCl ajouté	Rapport $\frac{LiCl}{HgCl_2}$	Volume absorbé en 15h	% d'absorption avec LiCl	sans LiCl
$1,95.10^{-2}$	1/2	60 ml	6	87
$0,65.10^{-2}$	1/3	150 ml	15	87

Aminomercuration du propène par la pyrrolidine en présence d'acide perchlorique

- avec le chlorure mercurique.

On reproduit la réaction d'aminomercuration du propène dans le THF décrite précédemment ; après 8 h de réaction on ajoute au mélange réactionnel 1 ml d'acide perchlorique aqueux à 65% (10^{-2} mole) ; un léger échauffement se produit. Après retour à la température ambiante, on purge à nouveau l'installation et on enregistre la courbe (courbe n° 10, fig. II.2).

L'aminomercuration est confirmée par caractérisation (chromatographie au mélange) de N-isopropyl pyrrolidine après réduction du mercurique.

- avec l'acétate mercurique

On ajoute au mélange constitué par 100 ml de THF, 5,25 g de pyrrolidine ($7,4.10^{-2}$ mole) et 12,4 g ($3,9.10^{-2}$ mole) d'acétate mercurique (dissolution incomplète), 1 ml d'acide perchlorique aqueux à 65% (10^{-2} mole); l'absorption quantitative de propène est instantanée.

Après évaporation du solvant, l'huile obtenue est dissoute dans 100 ml de chloroforme et lavée à l'eau ; la solution chloroformique est séchée puis évaporée ; le résidu est réduit par $NaBH_4$ suivant la méthode habituelle (Rdt. (Hg) = 87%). La chromatographie en phase gazeuse, montre en plus de la N-isopropyl pyrrolidine, la présence d'un autre produit prédominant : l'isopropanol (chromatographie en mélange avec un échantillon authentique).

Une nouvelle manipulation avec des quantités plus importantes de réactif permet de séparer les deux produits par distillation.

Isopropanol Eb/760 : 81° (litt. 82,4) Rdt. ~ 40%

N-isopropyl-pyrrolidine Eb/760 : 116° Rdt. 25%
(spectre RMN conforme).

Aminomercuration de l'éthylène et de l'isobutène par la pyrrolidine et le chlorure mercurique.

La technique est identique à celle utilisée pour le propène : le solvant employé est le THF, la concentration en chlorure mercurique est de $7,4.10^{-2}$ mole/litre .

Les résultats sont les suivants :

Solubilité éthylénique		vol. absorbé en 60 h	% absorbé
éthylène	820 ml	460 ml	28
propène	780 ml	1340 ml	78
isobutène	4450 ml	1550 ml	90

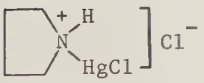
Dans chaque cas l'aminomercuration est confirmée par caractérisation des amines obtenues après réduction du mercurique correspondant:

N-éthyl pipéridine, N-isopropyl pyrrolidine et N-tertiobutyl pyrrolidine (en mélange avec de la N-isopropyl pyrrolidine cf. chapitre I).

Etude de la structure du sel formé entre pyrrolidine et sel mercurique

Le produit est préparé par mélange de 1,36 g de $HgCl_2$ (5.10^{-2} mole) dissous dans 50 ml d'éther auquel on ajoute 0,35 g de pyrrolidine (5.10^{-2} mole). Le précipité blanc floconneux obtenu est séché sous vide pendant 48 h. Le spectre RMN (60 MHz , référence interne TMS) enregistré dans $CDCl_3$, comporte trois signaux :

- un massif à 1,8 ppm (4 H) : protons du cycle
- un massif à 3,1 ppm (4 H) : protons du cycle en α de l'azote
- un signal (singulet) 1 H très déblindé à 6,2 ppm, attribué au proton fixé à l'azote, lequel ne peut exister que sous forme ammonium. La vérification en est faite par addition de 50 mg environ de $NaBH_4$. Ce signal se déplace vers les champs forts jusqu'à la valeur 2,2 qui correspond à la région dans laquelle se trouve généralement le N-H de ce type de molécule, à la concentration utilisée (100 mg d'échantillon pour 2,5 ml de solvant).



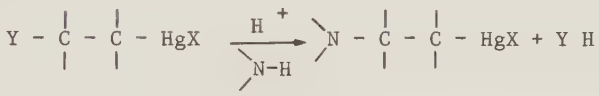
REACTION DE DESOXYAMINOMERCURATION

CHAPITRE III

REACTION DE DESOXYAMINOMERCURATION

Les composés aminomercuriques dont la synthèse a été décrite dans la première partie et dont nous venons d'étudier le mécanisme de formation, peuvent être obtenus par une autre voie : *la décomposition par un acide d'un oxymercurique en présence d'une amine conduit au même aminomercurique que celui que l'on pourrait obtenir par aminomercuration directe.*

Cette nouvelle réaction peut être résumée par l'équation suivante :



avec Y : AcO, RO, HO

Après avoir donné les conditions dans lesquelles cette réaction a été mise en évidence,nous nous proposons dans ce chapitre d'étudier ses différentes caractéristiques afin de rapprocher son mécanisme de celui de l'aminomercuration.

I - MISE EN EVIDENCE DE LA REACTION

Nous avons donné au chapitre précédent les résultats obtenus dans l'étude de l'aminomercuration du propène en présence d'acide perchlorique ; rappelons que nous avons noté une accélération importante de la réaction dans le cas où celle-ci est réalisée à l'aide du chlorure mercurique, alors que dans le cas où l'acétate est employé, le produit d'aminomercuration cesse d'être prédominant au profit de celui de la réaction d'oxymercuration rendue possible par l'addition de la solution aqueuse d'acide perchlorique :

a) - $CH_3 - CH = CH_2 + HgX_2 \xrightarrow{H_2O} CH_3 - \underset{\underset{OH}{|}}{CH} - CH_2HgX + XH$

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau III.1.

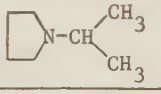
Expérience N°	Anion du sel mercurique	$HClO_4$	% de propène absorbé	Rdt. en produit de réduction 	$CH_3CHOH-CH_3$
1	Cl	0	85% en 60 h	75%	
2	Cl	10^{-1} M	85% en 10 h	50%	10%
3	OAc	10^{-1} M	100% en 30 mn	25%	40%

TABLEAU III 1

Aminomercuration du propène par la pyrrolidine (solvant THF)

Les différentes réactions possibles sont caractérisées par les produits de réduction obtenus à partir des composés mercuriques correspondants : ces produits sont l'isopropanol pour la réaction d'oxymercuration, la N-isopropylpyrrolidine pour celle d'aminomercuration.

Il apparaît sur ce tableau, que dans les deux derniers cas, on obtient un mélange de produits d'amino et d'oxymercuration, résultat que l'on serait tenté d'interpréter par la superposition de ces deux réactions. Or, on remarque en reprenant l'essai n° 3, *mais en l'absence de pyrrolidine*, que la même absorption de propène a lieu pendant le même temps ; ceci suppose donc pour l'essai n° 3 une oxymercuration quantitative. *La présence de N-isopropyl pyrrolidine ne peut, dès lors, être justifiée par une aminomercuration* (par contre le résultat obtenu dans l'essai n° 2, correspond bien à la superposition des deux réactions).

Une interprétation possible de ce résultat peut être donnée en envisageant l'action de l'amine non plus sur le carbure éthylénique, mais sur l'oxymercurique préalablement formé :

b) $Y - \underset{|}{\overset{|}{C}} - \underset{|}{\overset{|}{C}} - HgX + \underset{/}{\overset{\backslash}{NH}} \xrightarrow{H^+} \underset{/}{\overset{\backslash}{N}} - \underset{|}{\overset{|}{C}} - \underset{|}{\overset{|}{C}} - HgX + YH$.

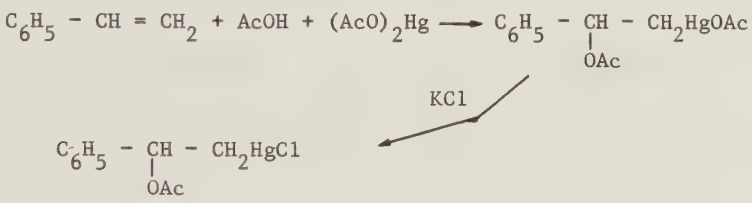
Cette dernière réaction serait rendue possible seulement en présence d'un acide, puisque sans ce dernier, l'action directe d'une amine sur un oxymercurique conduit comme l'a montré SPENGLER (75) à un sel.

(c)

Nous avons vérifié l'exactitude de cette hypothèse, en réalisant une série de réactions du type (b), à partir d'oxymercuriques préalablement synthétisés. Ceci nous a permis de mettre au point une nouvelle méthode d'obtention d'aminomercuriques (76), réaction dont nous étudierons les différentes caractéristiques.

II - CARACTERISTIQUES DE LA REACTION DE DESOXYAMINOMERCURATION

A partir de l'oxymercurique du styrène, obtenu par la réaction classique :



nous allons déterminer les conditions de passage à l'aminomercurique correspondant $C_6H_5 - \underset{\underset{N}{|}}{CH} - CH_2HgCl$ caractérisé soit à l'état de mercurique, soit sous forme de son produit de réduction, l'amine : $C_6H_5 - \underset{\underset{N}{|}}{CH} - CH_3$

Nous examinerons successivement plusieurs paramètres :

- le rôle de l'acide, déterminé suivant sa nature et sa concentration ;
- l'effet de l'anion lié à l'atome de mercure , susceptible ou non d'être protoné suivant qu'il s'agit de l'anion acétate ou de l'anion chlorure.

Les résultats obtenus sont portés dans le tableau III.2.

Expérience N°	Acétoxymercurique	Acide	Aminomercurique obtenu	Amine obtenue par réduction	Rdt. en amine
4	$C_6H_5-CH(OAc)-CH_2HgCl$ 16	sans	$C_6H_5-CH(OAc)-CH_2HgN^+H$ (pipéridinium) Cl^- 17	NH	95%
5	$C_6H_5-CH(OAc)-CH_2HgCl$	$HClO_4$ (0,8M)	$C_6H_5-CH(CH_2HgCl)$-N 18	$C_6H_5-CH(CH_3)$-N 19	65%
6	$C_6H_5-CH(OAc)-CH_2HgOAc$ 20	$HClO_4$ (0,8M)	$C_6H_5CH(CH_2HgOAc)$-N 21	$C_6H_5-CH(CH_3)$-N	60%
7	$C_6H_5-CH(OAc)-CH_2HgCl$	AcOH (0,8M)	$C_6H_5-CH(CH_2HgCl)$-N	$C_6H_5-CH(CH_3)$-N	65%
8	$C_6H_5-CH(OAc)-CH_2HgCl$	AcOH (solvant)	néant	NH	

TABLEAU III.2

Désoxyaminomercuration du Chloromercuri-1 acétoxy-2 phényl-2 éthane par la pipéridine

Ces résultats permettent d'avancer les conclusions suivantes :

- l'acide est nécessaire à la réaction qui conduit à l'aminomercurique ;
- les deux acides, perchlorique et acétique, dont les acidités intrinsèques sont différentes, conduisent à des résultats identiques ;
- la réaction n'a pas lieu lorsque le solvant employé est l'acide lui-même, c'est-à-dire lorsque l'amine est totalement protonée ;
- la réaction conduit au même résultat quelque soit l'anion lié à l'atome de mercure : dans le mercurique utilisé pour l'expérience n° 6, la protonation ne se fait donc pas sur le groupement acétoxy lié au mercure.

Remarquons enfin que cette première série de résultats confirme notre hypothèse à savoir que l'aminomercurique est bien le résultat de l'action de l'amine sur l'oxymercurique protoné.

III - EXTENSION DE LA REACTION A D'AUTRES COMPOSES OXYMERCURIQUES

Nous avons ensuite étendu cette réaction à d'autres oxymercuriques préparés suivant les méthodes classiques rapportées en partie expérimentale.

Pour trois de ces oxymercuriques, le produit d'aminomercuration est obtenu avec des rendements satisfaisants (tableau III 3).

Par contre, pour les autres, la réaction conduit au sel déjà décrit, formé entre amine et sel mercurique.

Pour les deux oxymercuriques, préparés à partir des butènes-1 et 2, on note lors de l'addition d'acide perchlorique ou acétique au mélange amine-sel mercurique, un dégagement de butène aisément caractérisable par son odeur. Dans ces deux cas la réaction de désoxyaminomercuration ne peut avoir lieu, en raison de la décomposition trop rapide de l'oxymercurique, ces deux réactions apparaissant comme compétitives ; le mercure n'est pas réduit dans ce cas à l'état métallique, mais il est régénéré sous forme de sel avec l'amine du milieu.

Il en est de même pour les oxymercuriques du norbornène et du crotonate d'éthyle, qui conduisent de la même façon à la régénération de l'éthylénique et au composé d'addition amine-sel mercurique.

Il est nécessaire de rapprocher ces résultats de ceux rapportés au chapitre I, où nous avions noté l'impossibilité d'aminomercuration des butènes (malgré l'absorption de l'oléfine) ainsi que celle du norbornène.

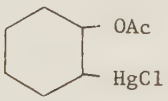
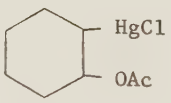
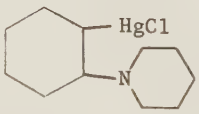
Expérience N°	OXYMERCURIQUE		AMINOMERCURIQUE obtenu		Rdt.
9	$ACO-CH_2CH_2HgCl$	22		9	75%
10	$CH_3CH(OAc)-CH_2HgCl$	23		24	65%
11	$ClHgCH_2-CH(OAc)-CH_2CH_3$	25		26	
12	$CH_3CH(OAc)-CH(CH_3)-HgCl$	27			
13	$C_6H_5-CH(OAc)-CH(CH_3)-HgCl$	28			
14		29			
15		30		31	40%
16	$CH_3-CH(OAc)-CH(COOEt)-HgCl$	32			

TABLEAU III.3

Désoxyaminomercuration réalisée par la pipéridine en présence d'acide perchlorique (0,8 M)

IV - EFFET DE LA BASICITE DE L'AMINE

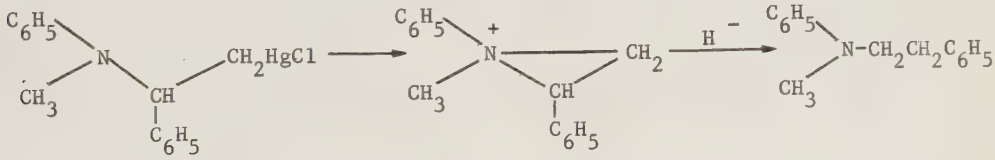
En vue de déterminer les possibilités d'extension de la réaction, nous l'avons réalisée avec différents types d'amines : à la pipéridine utilisée précédemment, nous avons ajouté la pyrrolidine, la N-méthyl aniline et la diméthylamine.

Les résultats sont portés dans le tableau III.4.

Les particularités de ces différentes réactions sont les suivantes :
- la pyrrolidine conduit au produit homologue de celui obtenu avec la pipéridine, le rendement étant inférieur en raison d'une décomposition importante de l'oxymercurique qui est caractérisée par un dépôt de mercure métallique et la présence de styrène dans les produits de réduction.
- la diméthylamine conduit aux produits attendus : la N-diméthyl cyclohexylamine, en mélange avec (comme cela a été vu au premier chapitre) le produit de N-déméthylation : la N-méthyl cyclohexylamine.
- le produit obtenu par action de la N-méthyl aniline sur l'oxymercurique du styrène conduit au produit de transposition de l'amine attendue qui serait

35 .

Bien que le mercurique intermédiaire n'ait pu être isolé (décomposition très rapide rendant son étude en RMN impossible), on peut par analogie avec les aminomercuriques précédents lui attribuer la structure :



dont la réduction par ouverture préférentielle de l'intermédiaire cyclique, conduirait au produit de transposition. L'existence de ce même produit pourrait d'ailleurs être interprétée par une migration de phényle lors de la réduction ; mais nous verrons ultérieurement (chapitre V), la confirmation de la première hypothèse.

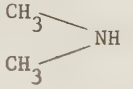
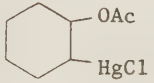
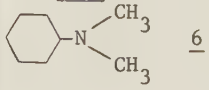
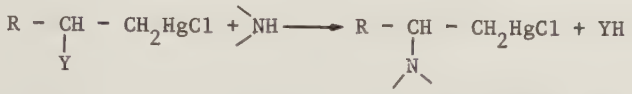
Expérience N°	Amine	Oxymercurique	Aminomercurique obtenu	Amine après réduction	Rdt. amine
5		$C_6H_5-CH(OAc)-CH_2HgCl$ 16	$C_6H_5-CH(N\langle)-CH_2HgCl$ 18	$C_6H_5-CH(N\langle)-CH_3$ 19	65%
17		$C_6H_5-CH(OAc)-CH_2HgCl$	$C_6H_5-CH(N\langle)-CH_2HgCl$ 33	$C_6H_5-CH(N\langle)-CH_3$ 12	40%
18		 30	non isolé	 6	30%
19	$C_6H_5-NH-CH_3$	$C_6H_5-CH(OAc)-CH_2HgCl$ 16	non isolé	$C_6H_5-CH_2CH_2N(CH_3)C_6H_5$ 34	50%

TABLEAU III.4

Désoxyaminomercuration des mercuriques du styrène et du cyclohexène ($HClO_4$: 10^{-1}M)

V - EFFET DU GROUPE PARTANT

Suivant la nature du solvant hydroxylé utilisé pour la réaction d'oxymercuration déjà citée, le groupement fixé sur la double liaison peut être un groupement hydroxy, acétoxy ou alkoxy ; puisque c'est précisément ce groupement qui est remplacé par un atome d'azote dans la désoxyaminomercuration, nous avons cherché l'effet éventuel qu'il pourrait manifester dans la réaction :



Expérience N°	Groupe partant Y	% de mercure (décomposition)	% d'aminomercurique obtenu
20	- OH	0	75%
21	- OCH_3	30%	45%
22	- OAc	10%	60%

TABLEAU III.5

Désoxyaminomercuration de $C_6H_5 - \underset{\underset{Y}{|}}{CH}-CH_2HgCl$ *par la pipéridine* ($HClO_4 : 10^{-1}M$)

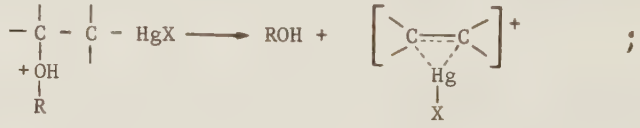
Les résultats de ce tableau montrent que cet effet du groupe partant ne peut être déterminé aussi directement, puisque un deuxième facteur se superpose : la stabilité du mercurique dans les conditions de la réaction. Nous n'en retiendrons donc que l'écart entre les % d'aminomercuriques obtenus et par suite les conditions optima de la réaction.

INTERPRETATION et DISCUSSION

Dans l'étude des différents aspects de la réaction, nous avons successivement noté que :

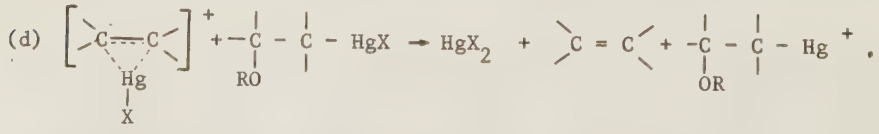
- la réaction procède par une protonation du groupement OR de l'oxymercurique ;
- dans les cas où la réaction ne conduit pas à l'aminomercurique, on obtient le produit d'addition sel mercurique-amine ;
- dans certaines réactions étudiées, en particulier avec la pyrrolidine (tableau III 4),ou le chloromercuri-1 méthoxy-2 phényl éthane (tableau III 5), on observe un pourcentage relativement important (30%) de mercure métallique.

Les résultats sont à relier à l'étude de la décomposition des oxymercuriques en milieu acide étudiée par KREEVOY (48). Cet auteur a en effet montré qu'en milieu acide les oxymercuriques se décomposaient en Ces générant le mercurinium intermédiaire, suivant la réaction :

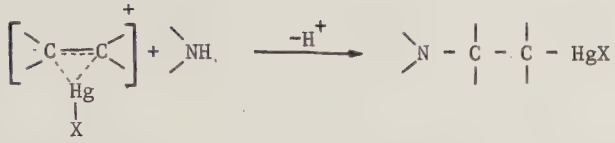


;

le même auteur a montré que ce dernier, attaqué par une nouvelle molécule de mercurique conduisait à l'éthylénique, l'halogénure mercurique et un cation



La réaction de désoxyaminomercuration peut être envisagée à partir de ce schéma : si l'on oppose à cette deuxième molécule d'oxymercurique un autre nucléophile, en l'occurence l'amine, on obtiendra l'aminomercurique ;

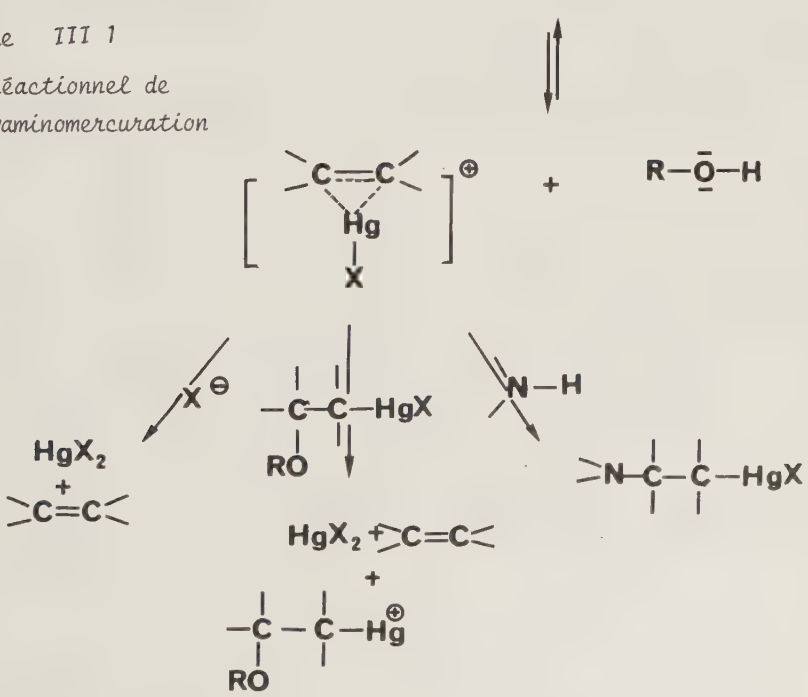
(e) 

Les autres résultats que nous observons peuvent s'expliquer par ce même mécanisme ; le sel amine-chlorure mercurique obtenu dans le cas des expériences n° 12 à 14 (tableau III3) rend compte de l'évolution du mercurinium suivant la réaction (d) aux dépens de la réaction (e) : on obtient comme produit résultant le sel mercurique complexé par l'amine du milieu, et l'oléfine régénérée.

Quant au dépôt de mercure métallique observé dans les cas cités précédemment, il peut provenir soit d'une décomposition thermique du mercurique, soit de sa réduction par l'amine ; cette réaction doit être envisagée en particulier pour la pyrrolidine dans laquelle la dissolution d'un oxymercurique provoque après quelques minutes l'apparition de mercure métallique (cf. figure III.1).

Figure III 1

Schéma réactionnel de la désoxyaminomercuration



Il est intéressant de noter que l'agent de protonation de l'oxymercurique qui est l'acide conjugué de l'amine, est suffisant pour provoquer sa décomposition, propriété assez remarquable en particulier dans le cas des méthoxymercuriques du type $R - \overset{|}{\underset{OR}{C}} - \overset{|}{C} - HgX$ où la désoxyaminomercuration suppose la coupure d'une liaison éther dans des conditions douces.

x

x x

Le développement que nous avons donné à cette réaction, est lié à plusieurs facteurs :

- elle permet d'obtenir des composés aminomercuriques par une autre voie et présente de ce point de vue un aspect pratique : un même oxymercurique peut être traité par une grande variété d'amines ce qui augmente les possibilités en synthèse de ces réactions ;
- elle confirme le mécanisme que nous donnons pour l'aminomercuration directe, celle-ci étant bien le résultat d'une attaque nucléophile par l'amine sur le mercurinium ;
- elle permet d'avoir une idée plus précise de l'aminomercuration nous permettant d'interpréter les anomalies observées au chapitre I : la tentative d'aminomercuration du butène-1 conduit à un résultat négatif malgré l'absorption du butène. Nous pouvons préciser maintenant que le mercurinium se forme mais qu'il ne peut réagir sur l'amine.
- enfin on pourrait envisager l'extension de cette réaction à d'autres nucléophiles que l'azote et accéder ainsi à d'autres séries d'organomercuriques.

Dans cet ordre d'idée citons une réaction de la littérature (78) qui ne semble pas avoir été développée et qui peut être interprétée par un schéma identique ; il s'agit de la réaction :

$$ACOCH_2CH_2HgCl \xrightarrow[HCl]{EtOH} EtOCH_2CH_2HgCl$$

Par contre, le même type de mercurinium utilisé en tant qu'agent de substitution électrophile a été largement développé comme nous le verrons au chapitre VI.

PARTIE EXPERIMENTALE
du CHAPITRE III

L'aminomercuration du propène par la pyrrolidine en présence d'acide perchlorique a été décrite au chapitre précédent.

II - REACTIONS DE DESOXYAMINOMERCURATION A PARTIR DU CHLORO-MERCURI-1 ACETOXY-2 PHENYL-2 ETHANE : 16

- Synthèse du produit 16

La préparation de ce composé a été réalisée suivant la méthode d'ICHIKAWA (79) : A 15,9 g d'acétate mercurique (5.10^{-2} mole) dissous dans 30 ml d'acide acétique glacial, on ajoute en 5 minutes 6,9 ml de styrène (5.10^{-2} mole) ; la dissolution de l'acétate mercurique est immédiate, un test à la soude étant négatif après 20 minutes d'agitation. L'acide acétique est évaporé ,l'huile résiduelle dissoute dans 100 ml de chloroforme et lavée deux fois à l'eau ; après séchage sur chlorure de calcium, le chloroforme est évaporé donnant une huile claire non cristallisée après 24 h dans un dessiccateur sous vide.

Le spectre RMN (60 MHz, $CDCl_3$) est conforme à la structure :

$$C_6H_5\text{-}\underset{\underset{OAc}{|}}{CH}\text{-}CH_2HgOAc$$

Ce produit est redissous dans 100 ml de chloroforme et la solution refroidie à 0°. On ajoute en 30 minutes 3,72 g (5.10^{-2} mole) de chlorure de potassium dissous dans 35 ml d'eau. On décante la solution chloroformique qui,après séchage sur chlorure de calcium,est concentrée ; l'addition d'éther de pétrole précipite 17 g de chloromercuri-1 acétoxy-2 phényl-2 éthane. Rdt. 86%.

Recristallisé dans le mélange chloroforme éther de pétrole;F°C : 89 (litt. 88°) RMN conforme ; signalons cependant deux caractéristiques qui n'ont pas été citées dans la littérature :

$$J(Hg - H)_{vic.} = 232 \text{ Hz}$$
$$J(Hg - H)_{gem} = 202 \text{ Hz}$$

Action de la pipéridine sur le composé 16 (essai n° 4 du tableau III.2)

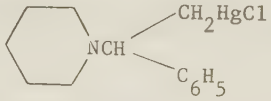
On dissout dans 20 ml de pipéridine (Fluka) 5 g de 16 ($1,25.10^{-3}$ mole), le mélange est chauffé et agité pendant 6 h à 40° dans un ballon muni d'un tube à potasse pour éviter la carbonatation de l'amine. Après évaporation de 15 ml d'amine environ, l'addition d'éther de pétrole précipite un solide blanc qui est filtré, F°C : 105 ,puis reprécipité sous forme d'huile par le mélange éther-éther de pétrole.

Le spectre RMN est la superposition de celui du produit 16 et du spectre de la pipéridine. Une deutériation sommaire par D_2O entraîne la disparition d'un proton.

Le traitement classique par le borohydrure de sodium régénère la pipéridine.

Action de la pipéridine sur le composé 16 en présence d'acide perchlorique (expérience n° 5)

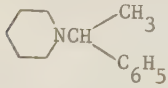
A 8 g (2.10^{-2} mole) de 16 dissous dans 50 ml de pipéridine, on ajoute 5 ml d'acide perchlorique à 65% (5.10^{-2} mole). Le mélange est agité à la température ambiante pendant 4 jours, puis la pipéridine est évaporée ; le résidu huileux cristallise après quelques instants. Il est dissous dans 50 ml de chloroforme et lavé à l'eau. Un échantillon de solution chloroformique après concentration précipite lorsqu'on ajoute de l'éther de pétrole:



F°C = 117 ; RMN conforme.

Sur le reste de la solution le chloroforme est totalement évaporé après séchage sur $CaCl_2$. Au résidu dissous dans 50 ml de soude 0,5 M, on ajoute en 10 minutes, et en évitant l'élévation de température, 0,61 g ($1,6.10^{-3}$ mole) de $NaBH_4$ dissous dans 15 ml de soude 2,5 M.

On recueille alors 2,9 g (70%) de mercure métallique ; l'extraction à l'éther après relargage à la soude de la phase aqueuse donne, après séchage et évaporation, 2,6 g d'amine (Rdt. : 65%):



19 identifiée par chromatographie en mélange avec un échantillon authentique, et par son spectre de RMN.

- en présence d'acide acétique

La réaction est en tous points identique : la quantité d'acide est la même 5.10^{-3} mole (3 ml d'acide acétique, densité 1,04).

- dans l'acide acétique (solvant)

A 8 g de 16 (2.10^{-2} mole) partiellement dissous dans 50 ml d'acide acétique glacial, on ajoute 3,54 g de pipéridine (4.10^{-2} mole) ; la dissolution du mercurique est immédiate. Après quelques heures d'agitation, un solide brun se dépose ainsi que du mercure métallique. Après 3 jours d'agitation à la température ambiante, on recueille 1,6 g de mercure métallique (80%) ; le solide filtré est de l'acétate de pipéridine, identifié par comparaison à un échantillon témoin. Le traitement du résidu d'évaporation de l'acide acétique, après dissolution dans le chloroforme et lavage à l'eau, redonne le styrène et la pipéridine (CPV).

Action de la pipéridine sur l'acétoxymercuri-1 acétoxy-2 phényl-2 éthane 20 (expérience n° 6)

La réaction est faite à partir du mercurique huileux, décrit précédemment, purifié par précipitation dans le mélange chloroforme-éther de pétrole.

Le rendement en amine obtenue après réduction est légèrement inférieur (Rdt. 60%) à celui obtenu dans l'expérience n° 5.

III - REACTION DE DESOXYAMINOMERCURATION DU TABLEAU III

a) - *Synthèse des mercuriques*

Pour les quatre premiers préparés à partir d'hydrocarbures gazeux, la technique employée est identique : le mélange acétate mercurique (15,9 g 5.10^{-3} mole), acide acétique glacial (30 ml), est placé dans une fiole à agitation reliée au gazomètre. Dans tous les cas l'absorption d'oléfine est quantitative.

Le traitement du mercurique et le remplacement de l'anion acétate par l'anion chlorure sont identiques à celui décrit à propos du chloromercuri-1 acétoxy-2 phényl-2 éthane.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous

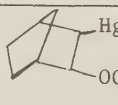
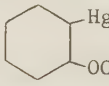
OXYMERCURIQUE	Rdt.	F°C	RMN
$AcOCH_2CH_2HgCl$ 22	68%	55 (litt. 56°) (éther-éther, réf. de pétrole 78)	J(Hg-H) gem: 223 cps/spectre J(Hg-H) vic:200 cps/conforme
$CH_3\underset{OAc}{CH}-CH_2HgCl$ 23	72%	60 (litt. 61°) (éther de pétrole) réf. 78	J(Hg-H)gem : 214cps/spectre J(Hg-H)vic : 250cps/conforme
$ClHgCH_2\underset{OAc}{CH}CH_2CH_3$ 25	70%	88 (litt. 88°) réf. 79	J(Hg-H)gem : 220 cps spectre conforme
+ $CH_3\underset{OAc}{CH}-\underset{CH_3}{CH}-HgCl$ 27	80%	104 (éther de pétrole)	J(Hg-H)gem : 277 cps J(Hg-H)vic : 274 cps $J(Hg-CH_3)$gem : 25 cps spectre conforme

+ ce mercurique est préparé à partir du butène-2 cis

Oxymercurique du norbornène, du cyclohexène et du crotonate d'éthyle

Ces synthèses sont faites suivant la méthode précédente, adaptation dans ce cas de préparations décrites dans la littérature pour des composés hydroxymercuriques homologues (respectivement 80, 81, 82).

Les résultats sont les suivants :

	Rdt.	F°C	RMN
 29	94%	130 éther de pétrole	conforme J(Hg - H) . vic = 88 cps
 30	64%	98 éther de pétrole	RMN conforme
CH_3-CH - CH - OCOEt (OAc, HgOAc)	82%	huile	RMN conforme J(Hg-H)gem= 184 Hz

b) - *Réactions de désoxyaminomercuration à partir de sept oxymercurigues*

Expériences n° 9, 10, 15

Ces réactions sont faites suivant la méthode indiquée précédemment à partir de 50 ml de pipéridine (solvant), 5 ml d'acide perchlorique à 65% (5.10^{-3} mole) contenant 2.10^{-2} mole d'oxymercurique. La durée de la réaction est de 4 jours. Le mélange réactionnel est traité de la même façon : évaporation de la pipéridine, dissolution dans le chloroforme, précipitation sur une partie de la solution par l'éther de pétrole, et réduction en milieu basique par $NaBH_4$. Pour les trois cas cités sur le tableau III.3, l'addition d'éther de pétrole précipite le mercurique qui cristallise dans le cas de

NCH_2CH_2HgCl (F°C : 79 éther de pétrole) ; les deux autres mercuriques restent sous forme d'huile après deux reprécipitations par le mélange chloroforme-éther de pétrole.

Les spectres de RMN sont identiques à ceux des échantillons préparés par aminomercuration directe (cf. partie expérimentale, chap. IV).

-La réduction par $NaBH_4$ en milieu basique donne les amines correspondantes: N-éthyl, N-isopropyl, N-cyclohexyl pipéridine (Rdts: 75,65 et 40%) identifiées par chromatographie au mélange avec des échantillons authentiques.

Expériences n° 11 à 14

Le même traitement du mélange réactionnel (50 ml de pipéridine, 5 ml d'acide perchlorique, 2.10^{-2} mole) conduit à un composé pipéridine-chlorure mercurique qui précipite par addition d'éther de pétrole à un échantillon de la solution chloroformique (F°C = 195 après recristallisation dans l'éther). Le spectre RMN met en évidence les signaux de la pipéridine, le signal NH étant très déblindé (δ = 5,7 ppm). L'analyse pondérale correspond sensiblement à la formule NH, $HgCl_2$

Calc. %	C	16,0	H	3,1	N	3,9	Cl	21
Tr.		17,4		3,7		5,2		23,7

Le résidu d'évaporation de la solution chloroformique réduit par le

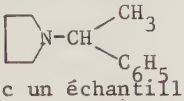
borohydrure de sodium donne uniquement la pipéridine, avec récupération de la presque totalité du mercure (Rdt. 90%).

Les quatre mercuriques conduisent exactement aux mêmes résultats.

Désoxyaminomercuration du chloromercuri-1 acétoxy-2 phényl-2 éthane par la pyrrolidine (exp. n° 17)

On dissout 8 g de mercurique (2.10^{-2} mole) dans 50 ml de pyrrolidine à laquelle on ajoute 5 ml d'acide perchlorique aqueux à 65% (5.10^{-3} mole) ; on observe après quelques heures le dépôt de mercure métallique. En 4 jours, on recueille ainsi 2 g de mercure métallique (50%).

L'amine est évaporée, le résidu de l'évaporation traité comme précédemment ; le produit d'extraction à l'éther sur la phase aqueuse après réduction, montre en chromatographie la présence de deux produits : styrène et pyrrolidino-2 phényl éthane (chromatographie au mélange). Les deux produits sont séparés par distillation. On recueille ainsi 1,4 g de



(Rdt. 40%) caractérisée par chromatographie en mélange avec un échantillon authentique.

Désoxyaminomercuration du chloromercuri-1 acétoxy-2 cyclohexane par la diméthylamine (exp.n°18)

Le mélange de 7 g d'oxymercurique 16 ($2,1.10^{-2}$ mole), 25 ml de diméthylamine et 2,5 ml d'acide perchlorique ($2,5.10^{-3}$ mole) est agité dans une ampoule scellée pendant 4 jours. La solution est évaporée après séparation du mercure déposé pendant le temps de réaction : 0,4 g(20%). L'huile obtenue traitée comme précédemment conduit après réduction à un mélange de trois produits identifiés après séparation en chromatographie gazeuse préparative (colonne UCON-POLAR, débit d'azote : 120 ml par minute, température : 110°).

- cyclohexanol (produit de réduction du mercurique)
- diméthylcyclohexylamine
- méthylcyclohexylamine

produits caractérisés par comparaison de leurs indices de réfraction et temps de rétention en CPV avec des échantillons authentiques (cf. chapitre I). Le rendement en produit de réaction (diméthylcyclohexylamine) est déterminé par étalonnage chromatographique avec des échantillons authentiques (Rdt. 30%).

Désoxyaminomercuration du chloromercuri-1 acétoxy-1 phényl-2 éthane par la N-méthyl aniline (exp.n°19)

Le mélange réactionnel est le suivant : 8 g d'oxymercurique 16 (2.10^{-2} mole), 25 ml de N-méthyl aniline, 2,5 ml d'acide perchlorique ($2,5.10^{-3}$ mole), temps de réaction : 4 jours à la température ambiante. L'amine ne pouvant être évaporée sans risque de décomposition thermique du mercurique, celui-ci est précipité par addition de 200 ml d'éther de pétrole ; une huile sombre se dépose,purifiée par lavage à l'eau après dissolution dans 50 ml de chloroforme. Ce produit se décomposant rapidement (dépôt de mercure) on procède aussitôt à sa réduction par $NaBH_4$.

Par extraction à l'éther sur la phase aqueuse de réduction et après

relargage, on sépare 2,10 g d'un produit identifié à $C_6H_5-CH_2-CH_2-\underset{CH_3}{N}-C_6H_5$ (Rdt. 50%).

On élimine les traces de N-méthylamine par séparation sur colonne d'alumine (élution éther de pétrole et éther). Le produit obtenu après purification a bien la structure proposée :

$n_D^{25} = 1,591_0$

Analyse :	Calc. %	C	85,4	H	8,05	N 6,65
$C_{15}H_{17}N$	Tr.		85,5		8,04	6,82

Spectre de RMN (60 MHz, TMS)

Signal centré à δ	Complexité	Intensité	Attribution
7,15 ppm	singulet	5 H	C_6H_5-C-
6,8	massif complexe	5 H	C_6H_5-N
3,5 et 2,8	2 massifs	4 H	$(-CH_2)-_2$
2,8	singulet	3 H	CH_3-N

Désoxyaminomercuration des oxymercuriques du styrène par la pipéridine (expériences n° 20, 21, 22)

- Synthèse des mercuriques : $C_6H_5-\underset{Y}{CH}-CH_2HgCl$

La synthèse de l'oxymercurique dans lequel Y = $OCOCH_3$ est donnée en début de partie expérimentale ; les deux autres mercuriques (Y = OH et OCH_3) sont synthétisés suivant des méthodes décrites (respectivement 83 et 84).

Y	F°C	Rdt.	RMN
OH	98	66%	conforme J(Hg-H) gem = 204 Hz
OCH_3	61 (litt.63°)	67%	conforme

La désoxyaminomercuration (2.10^{-2} mole de mercurique, 50 ml d'amine, 5.10^{-3} mole d'acide perchlorique), la réduction par $NaBH_4$ et l'identification des produits sont réalisées comme précédemment.

STRUCTURE DES AMINOMERCURIQUES

CHAPITRE IV

STRUCTURE DES COMPOSES AMINOMERCURIQUES

Après avoir étudié la synthèse et le mécanisme de formation des aminomercuriques, il restait à déterminer de façon précise leur nature exacte et leur structure.

En effet, nous avons vu dans la première partie que l'aminomercuration d'oléfines dissymétriques conduisait parfois, après réduction, à deux amines, comme par exemple dans le cas du styrène.

Ce résultat peut s'interpréter :

- soit par un mélange de deux aminomercuriques , une double liaison du type $R-CH=CH_2$ pouvant donner deux produits de mercuration ,

$$R - \underset{\underset{HgX}{|}}{CH} - CH_2 - N\diagup\diagdown \qquad \text{et} \qquad \underset{\underset{N}{|}}{RCH} - CH_2HgX \quad (\diagup\diagdown)$$

- soit par une réaction de transposition au cours de l'une ou l'autre des réactions.

De façon plus générale la structure des oxymercuriques est restée longtemps incertaine, MANCHOT (85) puis NESMEYANOV (86) les ayant définis comme "quasi complexes", en raison de la facilité avec laquelle ils régénèrent l'oléfine sous l'action de divers réactifs : acides, bases, IK, etc...

Ceci s'applique particulièrement à l'aminomercurique décrit par FREIDLINA (36), obtenu à partir de l'éthylène et de la pipéridine, cet auteur observant un dégagement d'éthylène par décomposition du produit à la température ambiante. En raison de cette facilité de décomposition, FREIDLINA représentait ce composé par la formule : $C_5H_{10}NH$, C_2H_4, $HgCl_2$ structure proche de celle de complexes π du type sels de ZEISSE (87) K [Pt (oléfine)Cl_3]. Dans le cas de l'éthylène, ceci était une hypothèse plausible en

raison de l'aptitude de cette oléfine à se fixer sur un métal.

Il nous a donc paru intéressant d'étudier les structures des aminomercuriques préparés, ceci dans les cas où la stabilité des produits était suffisante pour permettre cette étude.

La spectrométrie de résonance magnétique nucléaire paraissait bien adaptée à ce travail pour deux raisons :

- des structures de type π (par exemple avec l'éthylène) doivent donner des signaux dans la zone des protons éthyléniques puisque ceux-ci ne seront que peu modifiés par liaison coordinative avec le métal, alors que des composés d'addition du type $\rangle N\text{-}CH_2CH_2HgX$ résonneront à des fréquences différentes.
- l'élément mercure $_{80}Hg$ est constitué d'une pléiade isotopique dans laquelle l'isotope 199, d'abondance 17% et de spin 1/2, est susceptible de donner une résonance (que nous n'observons pas) et des couplages qui modifieront l'allure des spectres protoniques. Ces couplages ne pouvant se transmettre qu'à travers des liaisons σ , leur mise en évidence permettra de caractériser de façon sûre ce type de liaison (88).

I - ETUDE EN SPECTROMETRIE DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

Nous avons choisi trois types de molécules différentes, chacune permettant d'aborder un aspect particulier de cette étude structurale :

- Tout d'abord un mercurique de l'éthylène, de façon à établir la structure σ .
- Ensuite, cette structure σ établie, un mercurique résultant d'une addition sur un alcène dissymétrique, par exemple celui obtenu par aminomercuration du styrène.
- Enfin le produit de mercuration d'une amine éthylénique qui nous permettra de voir l'utilisation que l'on peut faire de tels couplages pour déterminer la configuration de diastéréoisomères.

1°) - *Etude de l'aminomercurique* : NCH_2CH_2HgCl 10 .

a) - *Etude à 100 MHz*

L'enregistrement à 100 MHz du spectre de RMN de ce mercurique (fig. IV,1) met en évidence de façon non ambigüe sa structure σ . Les signaux principaux observés se répartissent en deux massifs centrés l'un à δ = 1,5 ppm, l'autre à δ = 2,3 ppm c'est-à-dire dans la zone des CH_2 saturés. Il

ne peut donc s'agir que d'un produit d'addition et non d'un produit à structure π . L'analyse détaillée du spectre confirme ce résultat :

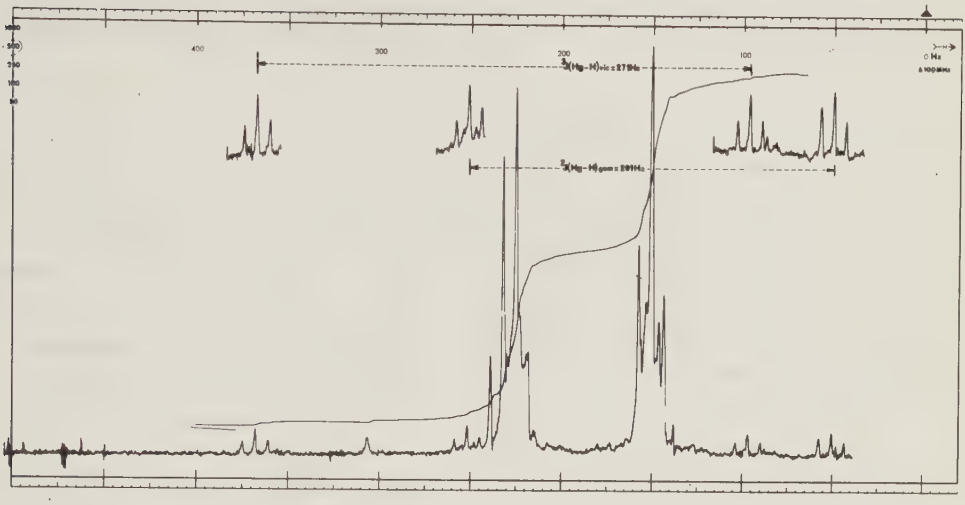
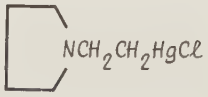


Figure IV 1

Spectre du mercurique 

(100 MHz, solvant C_6D_6 , référence TMS)

- le premier massif centré à δ = 1,5 ppm est constitué de la superposition d'un triplet attribué au proton CH_2 en α du groupement HgCl, et des 4 protons dus aux CH_2 du cycle pyrrolidinique les plus éloignés de l'atome d'azote. De même le massif centré à δ = 2,3 ppm et d'intensité égale à celle du précédent, est constitué du triplet dû aux CH_2 en α de l'azote, et des 4 protons du cycle également en α de l'atome d'azote.

- D'autre part 4 triplets apparaissent également , symétriques deux à deux par rapport aux triplets principaux précédents. Chaque signal du triplet principal est,en effet, partiellement dédoublé par le couplage avec le noyau mercure du CH_2 concerné. On retrouve ainsi,à la distance

$J(CH_2-Hg)/2$, une image de ce signal, d'intensité 17/2 = 8,5% du signal principal.

On peut déduire de ce spectre les deux constantes de couplage du mercure avec les protons qui lui sont géminés, et celle de ce même atome avec les protons situés sur l'atome de carbone voisin. Ces valeurs sont respectivement :

$$J(Hg - H)\ gem = 201\ Hz$$
$$J(Hg - H)\ vic = 271\ cps$$

la plus élevée (*J vic*) *étant obtenue à travers un nombre plus grand de liaisons que celle de moindre valeur (J gem) contrairement à ce qui est couramment observé.*

Le spectre du produit déjà décrit (36) est en tout point comparable à celui de la figure (IV,1) pour lequel il faut envisager également une structure σ .

NCH_2CH_2HgCl 9

$J(Hg - H)\ gem = 204\ Hz$
$J(Hg - H)\ vic = 260\ cps$

On observe aussi dans ce cas une valeur plus élevée de la constante de couplage vicinale par rapport à la constante géminée : ce résultat semble dû à la présence de l'atome d'azote, puisque dans les molécules du type RCH_2CH_2HgX on observe des constantes de couplage vicinales et géminales du même ordre de grandeur (89). L'écart important que nous observons est à relier à une interaction attractive possible entre les atomes d'azote et de mercure ; on sait que l'atome de mercure se comporte comme un acide de Lewis donnant par exemple des composés d'addition stables avec les amines, composés précédemment envisagés. Les possibilités de coordination intramoléculaire du mercure ont par ailleurs été étudiées sur des molécules du type $R-CH_2-\underset{|}{\overset{|}{C}}-CH_2HgX$ dans lesquelles la coordination intramoléculaire entre le groupement R et l'atome de mercure est déterminée par l'inéquivalence de chacun des groupements méthyléniques (90, 91) ; le donneur d'électrons R est soit un groupement phényle, soit un halogène, soit un atome d'azote.

Dans le cas des aminomercuriques étudiés, une interaction analogue peut être envisagée, interaction qui modifierait l'hybridation de l'atome de mercure et donc les constantes de couplage par rapport à celles observées dans les systèmes $R-CH_2-CH_2HgX$ où R n'est pas donneur d'électrons.

Cette interaction contribuerait par ailleurs à augmenter l'inéquivalence des protons CH_2 de la chaîne, comme cela apparaît sur la figure (IV,2), caractéristique d'un système de spins AA'BB'.

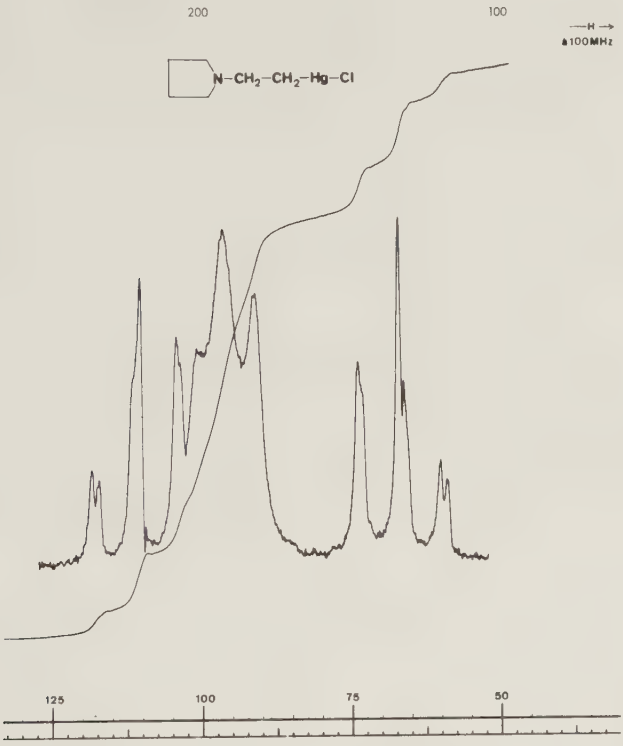


Figure IV 2 *Spectre de* *NCH_2CH_2HgCl ; Protons CH_2*

(100 MHz, solvant C_6D_6, référence TMS)

Cette hypothèse d'une interaction entre atomes d'azote et de mercure semble également confirmée par les effets de solvants observés , pour NCH_2CH_2HgCl le changement de solvant modifie la constante de couplage vicinale, la constante géminée étant inchangée :

	J(vic)	J(gem)
C_6D_6	271	201
CCl_4	260	204
$CDCl_3$	282	204

Une variation de l'état de solvatation de l'atome de mercure perturberait la coordination intramoléculaire et par suite le couplage vicinal.

b) - *Spectre à 250 MHz*

L'examen du spectre du mercurique NCH_2CH_2HgCl à 250 MHz

confirme les observations précédentes sur la structure σ .
La figure(IV,3)montre que le système AA'BB' des 4 protons des CH_2 de la chaîne est simplifié en un spectre du permier ordre ; les satellites des deux triplets sont également observables.

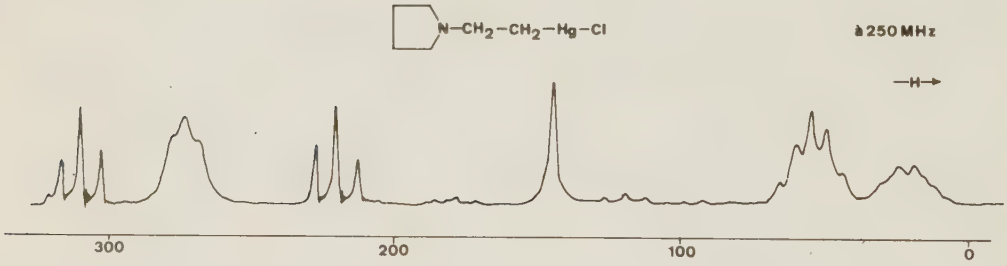


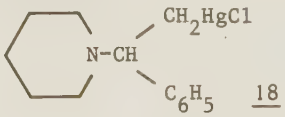
Figure IV 3

Spectre de NCH_2CH_2HgCl

(250 MHz, solvant $CDCl_3$)

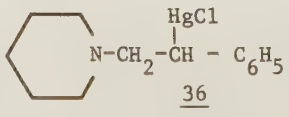
2°) - *Etude de l'aminomercurique résultant de l'amination du styrène*

Deux structures sont possibles :



18

et



36

a) - Etude à 100 MHz

Le spectre de cette molécule étudiée à 100 MHz est montré sur la figure(IV,4) où apparaissent 5 signaux :

- un massif d'intensité 6 H et centré à δ = 1,4 ppm, attribué aux CH_2 du cycle pipéridinique les plus éloignés de l'atome d'azote ;
- un massif d'intensité 4 H centré à δ = 2,4 ppm dû également aux protons du cycle, situés en α de l'atome d'azote ;
- un massif de 8 raies centré à δ = 2,8 ppm , partie AB du système ABX constitué par les CH_2 de la chaîne et le CH porté par l'atome de carbone asymétrique (d'où l'inéquivalence des deux protons du CH_2) ;
- un signal à 4 raies d'intensité 1 H attribué au CH partie X du système ABX ;
- le massif des protons aromatiques enfin, centré à 7,2 ppm.

Ce spectre confirme d'une part la structure σ mise en évidence précédemment, et permet également de déterminer la structure unique de ce mercurique , *l'aminomercuration d'une oléfine dissymétrique donnant un seul produit d'addition de structure* 18.

L'étude des pics satellites du massif CH observable à champ faible, correspondant à un couplage (Hg-H) vicinal,présente une particularité : ce signal satellite qui devrait être unique,puisque reproduisant le signal CH, est en fait constitué de deux massifs de 4 raies identiques tout comme s'il y avait deux types de noyaux mercure différents susceptibles de donner deux couplages.

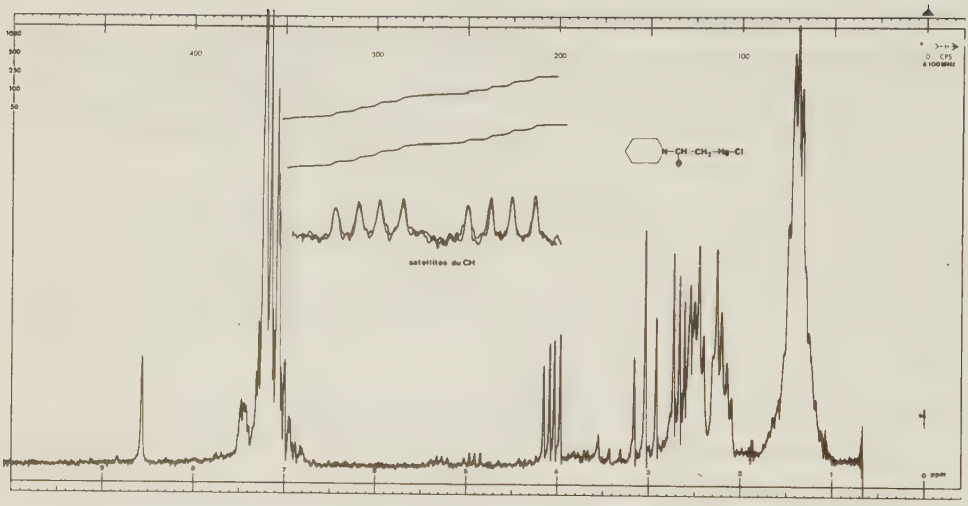
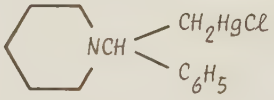


Figure IV 4

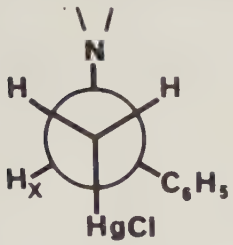
Spectre de 

(100 MHz, solvant C_6D_6, référence TMS)

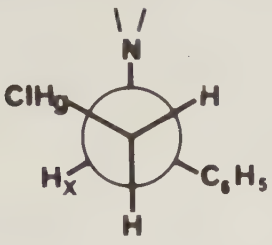
Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées pour interpréter ce résultat :

- effet de solvant , si celui-ci ne complexe que partiellement le mercure, il est normal d'observer deux systèmes de raies, chacun d'eux correspondant à deux couplages mercure - proton pour deux noyaux de mercure différemment hybridés. Notons qu'il ne peut s'agir d'une substitution de l'halogène fixé au mercure par une molécule de pyridine, comme l'envisage COTTON dans l'étude de mercuriques dans la pyridine (92), puisque les deux systèmes de raies sont également observés dans d'autres solvants (benzène ou tétrachlorure de carbone) ;
- l'interaction azote-mercure rendrait préférentiels les conformères dans lesquels ces deux atomes sont à plus faible distance, c'est-à-dire les conformères j et k , les angles $\overset{H}{\diagdown}C - C\overset{Hg}{\diagup}$, différents dans ces deux

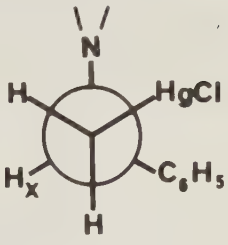
conformères, expliqueraient les deux couplages observés.



i



j



k

L'enregistrement du spectre du mercurique à différentes températures exclue cette deuxième hypothèse : on n'observe en effet aucune coalescence, ou même recouvrement des signaux,à 70°C, ce qui se produirait s'il s'agissait de deux conformations privilégiées.

La première hypothèse, solvatation partielle du mercure, semble plausible bien que ne rendant pas totalement compte des différentes observations faites : une solvatation partielle, donc équilibrée, devrait aussi être modifiée par un effet de température.

De plus, le rapport des intensités des deux signaux devrait varier par modification de la basicité du solvant, alors que ce rapport est sensiblement constant. Nous nous proposons ultérieurement d'étudier plus en détail ce phénomène,non analysable au premier ordre,dont nous ne connaissons aucun exemple dans la littérature

Remarque

Lors de l'étude en RMN de ce mercurique dans le chloroforme, on note une modification très importante des signaux CH_2 et CH (partie ABX) du système $\diagdown N - \underset{\underset{C_6H_5}{|}}{CH} - CH_2HgX$: le signal CH est abaissé de 3,1 ppm, l'ensemble du signal CH_2 de 0,55 ppm ; de plus les constantes de couplage sont modifiées. Cette modification est très probablement due à la formation de $\diagdown N - \underset{\underset{C_6H_5}{|}}{CH} - CH_2-HgCCl_3$ par insertion du carbène CCl_2, produit par le solvant, réaction bien connue en série oxymercurique (93).

b) - *Spectre à 250 MHz*

L'examen du spectre(IV,5) montre la simplification des signaux par augmentation des déplacements chimiques relatifs : la partie ABX du spectre

est distincte des protons du cycle pipéridinique en α de l'azote. Le satellite au champ fort du signal Hx devient observable et la structure σ est ainsi confirmée.

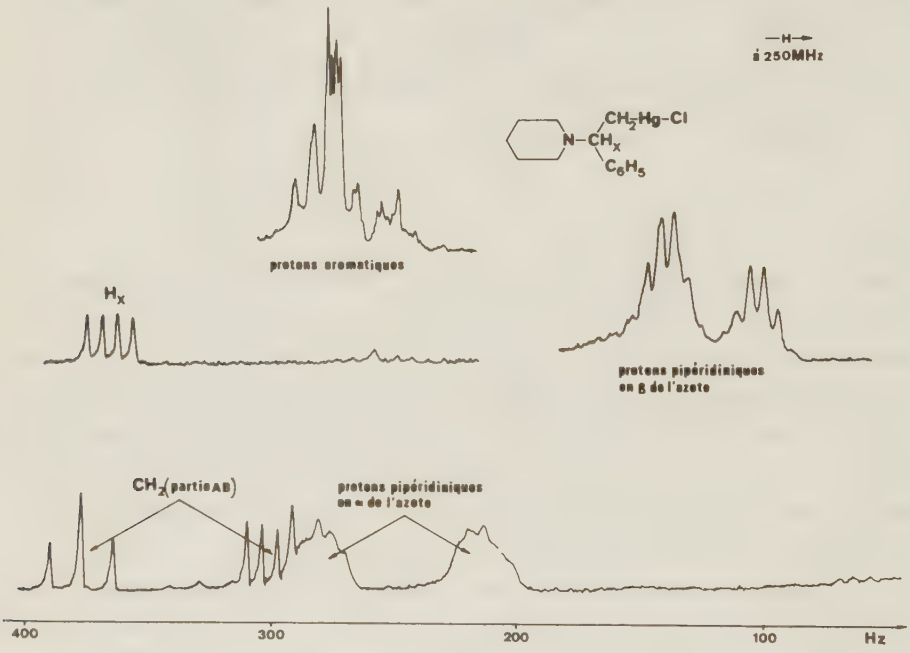
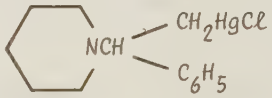


Figure IV 5

Spectre du mercurique 

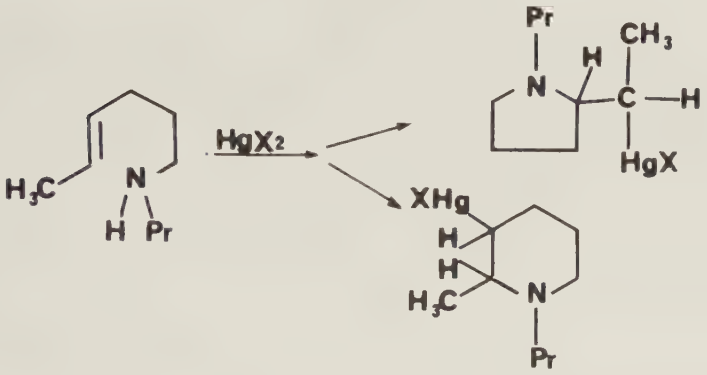
(250 MHz, solvant C_6D_6)

3°) - *Applications des couplages mercure-proton à la détermination de structures*

Les caractéristiques des aminomercuriques que nous venons d'exposer, et en particulier les couplages entre proton et mercure, peuvent être utilisées pour la détermination de conformations ou de configurations. Nous exposons sur deux exemples chacun de ces cas .

a) - *Structure du mercurique obtenu dans la cyclisation du N-propyl-amino-1 hexène-4*

Comme nous le verrons de façon plus approfondie ultérieurement, cette amine éthylénique peut conduire suivant le sens de cyclisation à deux mercuriques.

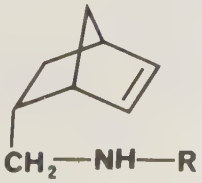


Le spectre de RMN du produit obtenu montre qu'il est unique (observation faite sur le signal CH_3-CH unique) mais ne permet pas de faire un choix entre les deux structures.

Par contre, l'analyse du couplage entre l'atome de mercure et le signal méthyle permet d'attribuer au mercurique la structure pyrrolidine. Cette attribution est faite en considérant le nombre de liaisons séparant l'atome de mercure et les protons du groupement CH_3 : 3 liaisons dans le premier cas, 4 dans le second. Or toutes les constantes de couplage J^3(Hg- H) et J^4(Hg-H) que l'on peut relever dans la littérature (90, 91) sont très différentes : de 200 à 300 Hz pour J^3, de 20 à 50 Hz pour J^4. La valeur que nous observons dans le cas de ce mercurique (J = 266 Hz) permet de déterminer sa structure à 5 chaînons (fig. VI, 4).

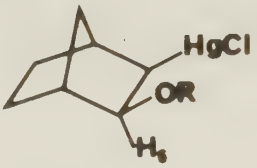
b) - *Stéréochimie de l'aminomercuration d'une double liaison*

Le problème sera également étudié ultérieurement (chap. VII) mais on peut montrer sur un exemple simple comment le couplage proton-mercure permet de déterminer la configuration relative de deux atomes de carbone. L'exemple est relatif à l'aminomercuration intramoléculaire de l'amine éthylénique,



37

dont la stéréochimie peut être déterminée par analogie avec celle de l'oxy-mercurique correspondant ,



29

pour lequel la structure cis exo a été établie par différentes voies (94, 95). La détermination de la constante de couplage $J(Hg-H_6)$ sur cette molécule, où proton et mercure sont trans, donne : 88 Hz (Fig. IV,6).

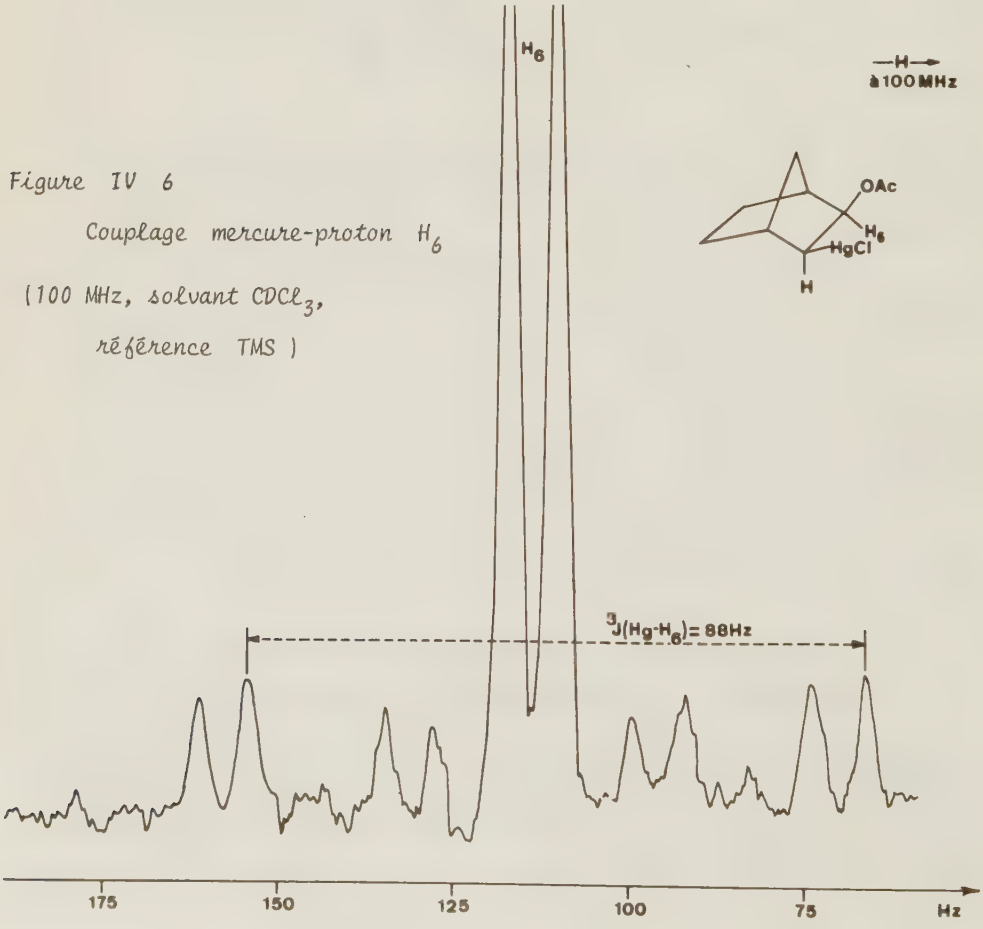
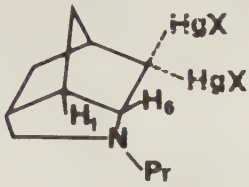


Figure IV 6

Couplage mercure-proton H_6

(100 MHz, solvant $CDCl_3$, référence TMS)

La mesure du même couplage J(Hg-H_6) dans le mercurique :



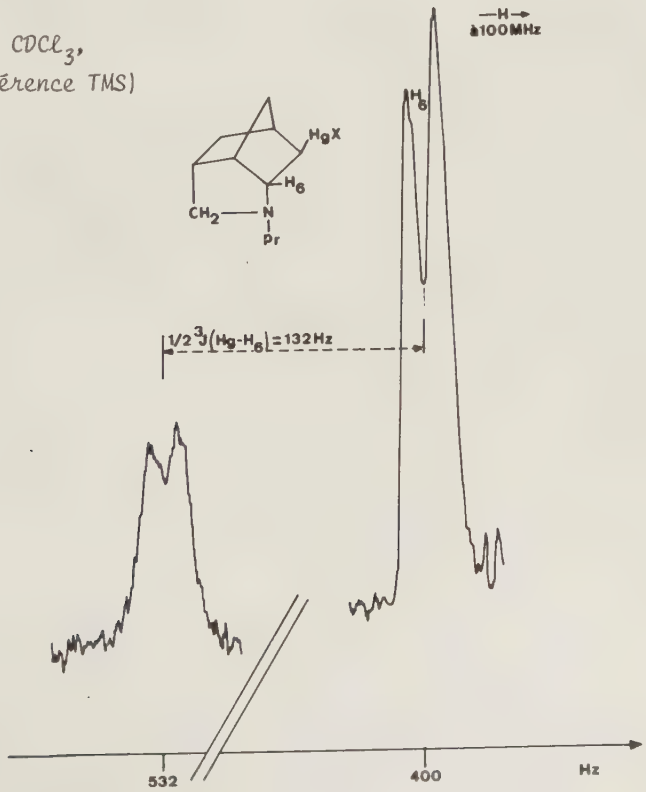
38

montre que l'angle Hg–C–C–H_6 est très différent puisque la constante mesurée , J(Hg-H_6) est égale à 264 Hz (fig. IV,7). Il en résulte que l'atome de mercure et le proton H_6 sont en cis, et donc que mercure et azote sont en trans. Ce résultat est d'ailleurs en accord avec ceux observés sur des oxymercuriques de ce type (96).

Figure IV 7

Couplage mercure-proton H_6

(100 MHz, solvant $CDCl_3$, référence TMS)



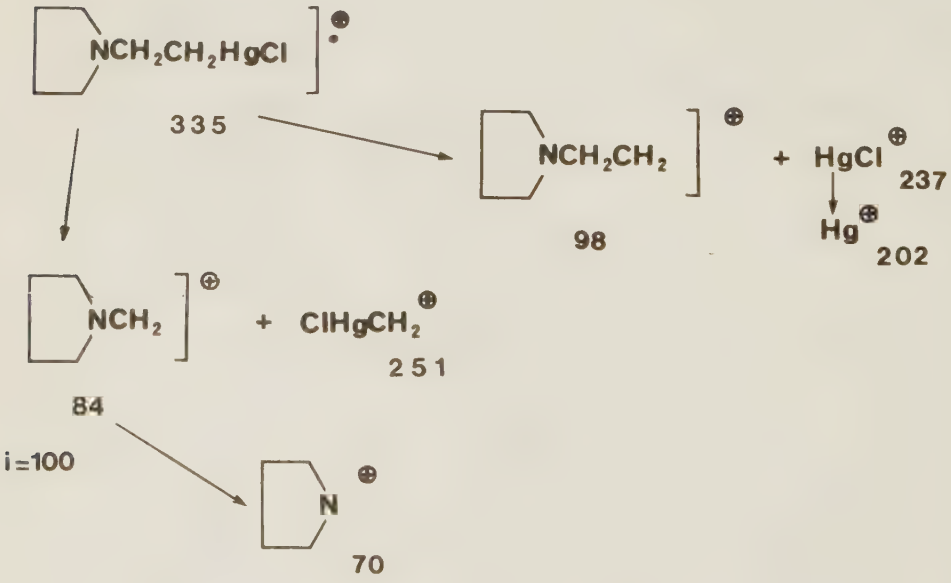
Nous avons bien vérifié que le satellite observé est le résultat d'un couplage avec le proton H_6 : l'irradiation de H_1, seul proton avec lequel est couplé H_6, transforme les doublets H_6 et son satellite en singulets.

II - ETUDE EN SPECTROMETRIE DE MASSE

La structure de deux des aminomercuriques étudiés précédemment en RMN, a été également déterminée par leur fragmentation en spectrométrie de masse. Ces mesures confirment les structures attribuées.

1°) - *Etude de* *10*

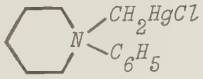
Cette structure est confirmée par l'observation des fragmentations schématisées sur la figure suivante :



Le fragment 84 est le pic de base du spectre, ceci en raison de sa stabilisation par résonance

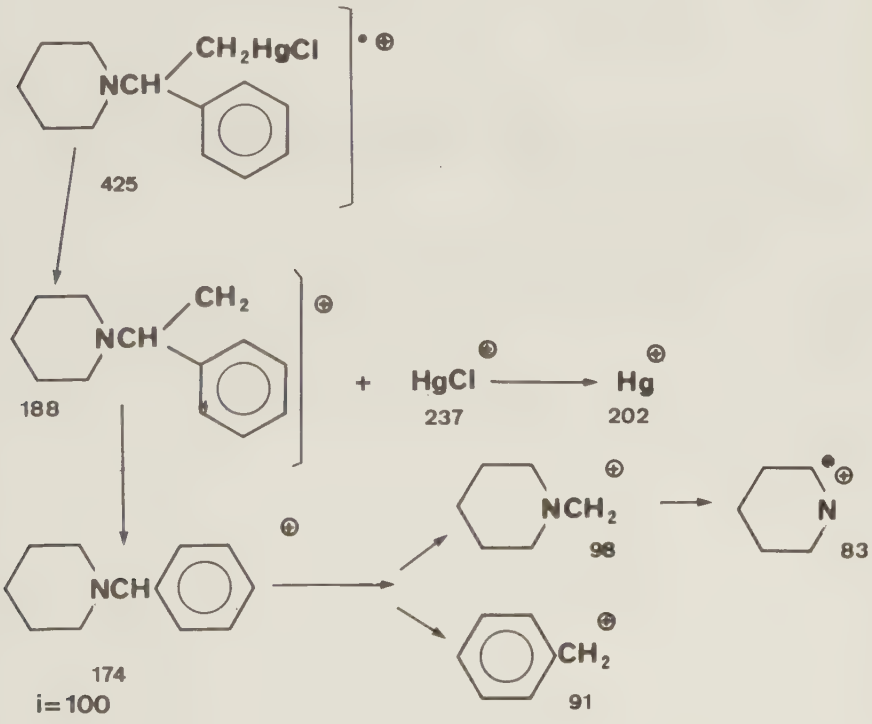
On observe d'autre part sur l'ion moléculaire la distribution isotopique du mercure, le pic 335 étant d'intensité plus élevée en raison de la présence de l'atome de chlore. On observe également des pics correspondant à la recombinaison des fragments, en particulier l'ion radical

de m/e 306.

2°) *Etude de l'aminomercurique* 

18

La structure est également confirmée par l'observation du pic moléculaire (pléiade due au mercure) et des principaux fragments qui sont rapportés sur le schéma ci-dessous :



Le pic de base est l'ion 174 stabilisé par résonance :

PARTIE EXPERIMENTALE

du CHAPITRE IV

La synthèse des aminomercuriques 10 et 18 a été décrite au chapitre I. Celle de l'oxymercurique 29 au chapitre III ; les mercuriques cycliques sont décrits au chapitre VI.

Les spectres de RMN sont enregistrés à 100 MHz, avec comme référence interne le TMS ; les solutions utilisées sont très concentrées, afin de pouvoir mettre en évidence les satellites (300 mg de produit dans 2 ml de solvant).

Les spectres à 250 MHz ont été enregistrés par la Société Thomson-Houston que nous remercions.

REDUCTION DES AMINOMERCURIQUES

CHAPITRE V

REDUCTION DES AMINOMERCURIQUES

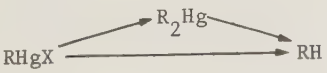
Après avoir déterminé le mode de formation et la structure des aminomercuriques, nous allons étudier dans ce chapitre, l'une des réactions possibles à partir de tels composés : le remplacement de l'atome de mercure par un atome d'hydrogène ou de deutérium ;

Cette réaction présente un intérêt fondamental puisque l'obtention du produit de N-alkylation d'une amine, but de notre projet initial, suppose une démercuration de l'aminomercurique intermédiaire.

La réduction des organomercuriques a été très étudiée ; mais l'examen des résultats de la littérature fait apparaître de nombreuses divergences de sorte qu'il nous a paru intéressant d'essayer d'apporter une contribution à ce problème, en mettant à profit les particularités du modèle dont nous disposions.

I - ASPECTS THEORIQUES

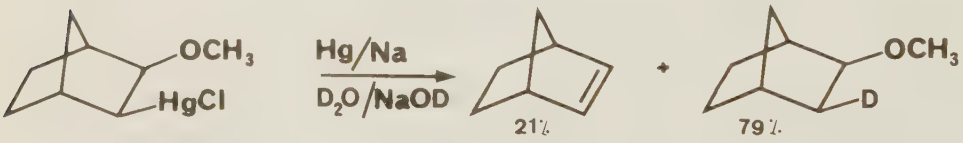
La rupture de la liaison carbone-mercure dans les alkylmercuriques peut être interprétée comme procédant en deux stades de transfert d'électrons , la réduction conduisant soit à des hydrocarbures, soit à des dialkylmercuriques suivant le schéma :



la source d'électrons pouvant être une cathode, un métal ou un agent réducteur. Mais l'examen des résultats parus dans la littérature concernant la

nature des intermédiaires met en évidence de nombreuses contradictions qui semblent en fait provenir de mécanismes différents suivant l'agent de réduction et les conditions.

- Les métaux, essentiellement le sodium sous forme d'amalgame, constituent le type de réducteur le plus anciennement employé (97). L'intérêt de cet agent réside essentiellement dans la haute stéréosélectivité qu'il permet. C'est ainsi, par exemple, que TRAYLOR et BAKER (98) puis MILLER (41) ont réalisé la réduction suivante, dans laquelle l'éther deutérié obtenu n'existe que sous la forme exo :



STILLE et STINSON ont obtenu une stéréosélectivité analogue (99) pour un composé voisin.

- Les hydrures complexes

L'aluminohydrure de lithium, tout d'abord, a été utilisé pour réduire au stade d'hydrocarbures des mercuriques non réduits par d'autres voies : R_2Hg et ArHgX. D'après TRAYLOR (100), la réduction se ferait par l'intermédiaire d'un organo-aluminique, hydrolysé ensuite ; la réduction par exemple du chlorure de phénylmercure se ferait suivant le schéma :

$$C_6H_5HgCl + LiAlH_4 \longrightarrow LiAl(C_6H_5)_4$$

$$LiAl(C_6H_5)_4 + H_2O \longrightarrow C_6H_6$$

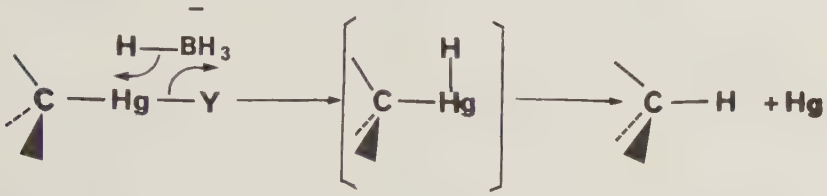
la stoechiométrie de ces réactions, proposées à titre d'hypothèse, n'étant pas déterminée.

Mais ce réducteur est en fait peu utilisé, car la réaction s'accompagne d'une désoxymercuration partielle.

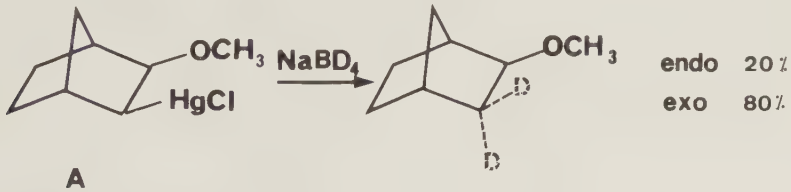
Par contre les borohydrures (lithium et surtout sodium) sont très couramment utilisés : ce type de réducteur, qui a été le plus étudié, a conduit à des résultats discutés, probablement en raison de l'existence de plusieurs mécanismes possibles.

BORDWELL et DOUGLAS (101) tout d'abord, se basant sur l'étude de la stoechiométrie de la réaction et sur l'influence du pH sur celle-ci, proposent un mécanisme concerté, impliquant une rétention de configuration effectivement

observée par ces auteurs et confirmée ultérieurement par BROWN (83).



Cette question a ensuite été reprise de façon plus approfondie par MILLER (41) qui montre, sur la même réaction que celle utilisée par les deux auteurs précédents, que la réduction par $NaBH_4$, même si elle se fait avec une forte stéréosélectivité, n'est pas stéréospécifique dans tous les cas.



A

Ce même auteur fait l'observation fondamentale suivante : la réduction réalisée à partir de l'un ou l'autre isomère endo ou exo de (A) conduit à un même mélange d'éther endo-exo. De plus, la non stéréospécificité observée ne peut être attribuée à une racémisation partielle de l'organomercurique, puisque la partie non réduite est récupérée intacte.

A partir de ces observations MILLER reconsidère les différentes possiblités de mécanisme pour cette réaction :

- une réaction par carbanion peut être écartée puisque l'on n'observe aucune trace de produit éthylénique pouvant résulter d'une réaction d'élimination dans un tel carbanion ; cet argument justifiant l'observation de BORDWELL suivant laquelle l'hydrogène remplaçant le groupe HgX provient bien de l'hydrure et non du solvant.

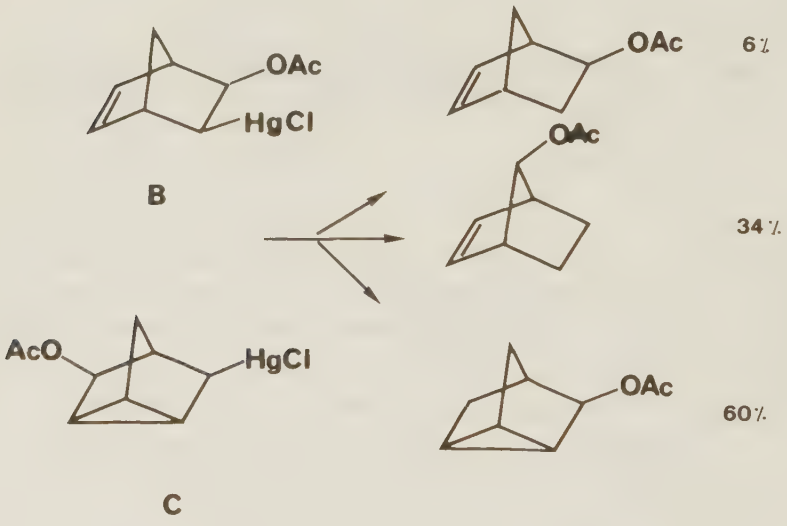
- par contre la distinction entre réaction radicalaire et par carbocation paraît difficile à établir : d'une part l'inhibition d'une réaction radicalaire éventuelle ne peut être réalisée en raison de nombreuses sources de radicaux existant dans le milieu réactionnel ; d'autre part une réaction par carbocation semble peu probable, car on n'obtient pas le produit correspondant au réarrangement possible du cation éventuel, pas plus que ceux qui résulteraient de l'attaque de ce même cation par les autres nucléophiles présents dans le milieu.

PASTO et GONTARZ (11) ont repris ce problème à l'aide de mercuriques obtenus à partir des deux butènes-2 cis et trans. Il y a racémisation de ces composés lors de leur réduction en milieu basique, ce qui est interprété

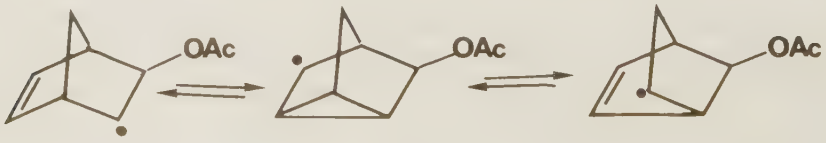
à partir d'un processus homolytique :

$$RHgX + H \longrightarrow RHgH \longrightarrow R^{\cdot} + .Hg\,H \longrightarrow RH + Hg$$

Plus récemment GRAY et JACKSON (102) ont apporté un argument supplémentaire en faveur de cette dernière hypothèse d'un clivage homolytique. Ces deux auteurs ont constaté que la réduction de deux isomères (B) ou (c) donnait un mélange de produits de réduction dans des proportions identiques :

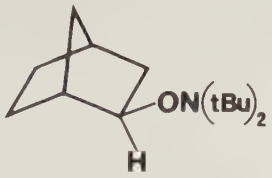


Ces auteurs expliquent ces résultats par un réarrangement du radical formé par élimination du groupement HgCl dans le mercurique :



WHITESIDES et SAN FILIPPO (103) confirment également ce mécanisme radicalaire en réalisant la réduction du mercurique du norbornène par le borohydrure de sodium en présence du ditertiobutyl-nitroxyde, piège à radicaux. Cette

réaction leur permet d'isoler intermédiairement le N,N di-tertiobutyl-O hydroxylamino-2 norbornane.



Ainsi, il semble que dans les conditions opératoires utilisées par les auteurs précédents, le mécanisme radicalaire de la coupure de la liaison -C-Hg dans les oxymercuriques - C(OR) - C - HgX soit assez probable. Rappelons cependant qu'un mécanisme par carbocation ne peut être totalement éliminé, JENSEN et OUELETTE (104) ayant montré que les organomercuriques peuvent conduire par solvolyse à un carbocation :

$$RHgY \longrightarrow RHg^{\oplus} + Y^{\ominus}$$

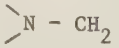
$$RHg^{\oplus} \longrightarrow R^{\oplus} + Hg \quad .$$

Du point de vue stéréochimique, la stéréospécificité semble dépendre des possibilités de réarrangement du radical : PASTO (11) observe une racémisation dans la réduction des mercuriques des butènes-2 cis et trans et au contraire, 95% de rétention dans la réduction de l'hydroxymercurique trans du cyclopentène, résultat qu'il attribue à la réactivité plus ou moins grande du radical intermédiaire.
De même GRAY et JACKSON (105) constatent que les radicaux (D) et (F) captent un atome d'hydrogène (ou de deutérium) de façon stéréospécifique (en raison de la plus grande facilité de cette abstraction du côté exo), alors que le radical (E) se racémise.

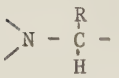
Il nous a paru intéressant de poursuivre cette étude de la réduction des composés organomercuriques, à partir des aminomercuriques, et ceci dans un triple but :
- comparer tout d'abord sur un même substrat, l'action des principaux agents réducteurs décrits dans la littérature et pour lesquels aucune étude comparative n'est donnée ;
- dans le cas du réducteur $LiAlH_4$, confirmer (ou infirmer) l'hypothèse d'un organo-aluminique postulé par TRAYLOR ;
- apporter enfin une contribution à ce mécanisme grâce au modèle employé, dans lequel la présence de l'atome d'azote permet d'envisager une participation à la coupure de la liaison carbone-mercure et par là une approche complémentaire de ce problème.

II - RESULTATS ET INTERPRETATION

Trois modèles ont été utilisés pour ce travail :

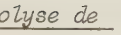


(I)

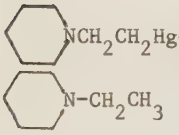


(II) (R = C_6H_5 ou R = CH_3)

(III) (R = CH_3)

1) - Hydrogénolyse de : 

Le premier système (I) est étudié à partir du composé



9 dont la réduction ne peut conduire qu'au seul produit

39, aucun réarrangement ne pouvant avoir lieu.

Nous l'avons utilisé pour comparer entre eux les différents agents réducteurs décrits : les résultats apparaissent dans le tableau V.1.

TABLEAU V.1

Réduction de

Agent réducteur	Hg/Na (+)	$LiAlH_4$	$NaBH_4$	$LiBH_4$	Hydrazine	$NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)$
Rdt. en amine %	25	50	65	46	40	pas d'hydrogénolyse

(+) cette valeur est extraite de la littérature (36)

La comparaison des résultats obtenus à partir de ces six agents réducteurs permet de déduire plusieurs conclusions:

- l'hydrogénolyse réalisée à l'aide d'hydrures complexes conduit à des rendements supérieurs à ceux obtenus à partir d'agents réducteurs précédemment utilisés : amalgame de sodium et hydrazine.
- la comparaison entre les trois hydrures fait apparaitre une supériorité de

$NaBH_4$ alors que généralement $LiBH_4$ ou $LiAlH_4$ ont des réactivités plus grandes dans les réactions de réduction. Cet écart attire l'attention sur un rôle éventuel du solvant puisque le premier réducteur est utilisé dans la soude aqueuse (sa solubilité dans l'éther est négligeable)alors que les réductions avec les deux autres sont effectuées dans l'éther.

- le bis(méthoxy-éthoxy) aluminohydrure de sodium ne donne pas de réaction. Il est probable que la substitution de cet hydrure diminue sa réactivité comme cela est signalé pour les hydrures substitués (106).

Il faut d'autre part noter que la réduction par $NaBH_4$ donne en plus du produit de réduction normal, 10% de dérivé symétrique :

$(\bigcirc NCH_2CH_2)_2Hg$ 40 tandis que ce produit n'a pas été caractérisé dans la réduction en présence d'hydrazine,bien qu'il ait été montré que les bases sont des agents de symétrisation (107). Enfin, contrairement à ce que signale HENBEST (108) avec ce réducteur (hydrazine), nous n'observons pas de désaminomercuration .

2) - *Hydrogénolyse de* $\rangle N - \underset{H}{\overset{R}{C}} - CH_2HgCl$

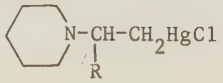
Les résultats de la série précédente semblaient pouvoir être généralisés à tous les autres aminomercuriques. Effectivement la réduction par $NaBH_4$ en milieu basique donne dans tous les cas les résultats les meilleurs; mais la dissymétrie apportée par le substituant R sur la chaine carbonée, a permis de constater une anomalie apparente avec le modèle II : la réduction, qui ne devrait donner que l'amine $\rangle N - \underset{H}{\overset{R}{C}} - CH_3$, donne dans le cas où $R = C_6H_5$, l'isomère $\rangle N - CH_2-CH_2R$ en mélange avec le produit attendu. De plus ces deux amines ne sont pas les seuls produits de réaction puisqu'on obtient aussi dans certains essais le produit $(\rangle N-\underset{H}{\overset{R}{C}}-CH_2R)_2$ ainsi que la diamine $\rangle N-\underset{R}{CH}-CH_2-N\langle$.

La présence de ces deux derniers composés, dont le rendement est dans certains cas de l'ordre de 20%, de même que celle des deux amines isomères, pose plusieurs problèmes que nous avons essayé de résoudre en réalisant une série de réductions dans des conditions différentes. Ces résultats sont portés sur le tableau V 2.

On peut remarquer sur ce tableau que les rendements observés en produit de réduction confirment les résultats observés dans la première série :

Essais N°	Agent réducteur et solvant	Amine >N-CH(R)-CH3	Amine >N-CH2CH2R	Rdt. absolu en amines	Diamine >N-CH(R)-CH2-N<	Produit symétrique >N-CH(R)-CH2R)2
		Rdt. relatifs %			Rdt. absolus %	
		R = C_6H_5				
1	Hg/Na (eau)	75	25	25		
2	$LiAlH_4$ (éther à 20°C)	75	25	44	10	
3	$LiAlH_4$ (éther à -70°C)	90	10	38	non caractérisée	
4	$NaBH_4$ (soude)	100		65		2
5	$NaBH_4$ (éther-eau)	20	80	40	15	5
6	$NaBH_4$ (AcOH) pH=4	95	5	35		
7	$NaBD_4$ (éther-eau)	20	80	40	15	5
8	$NaBH_4$ (THF-eau)	50	50	60	3	3
9	NH_2NH_2 (soude)	80	20	30	10	
10	NH_2NH_2 (AcOH)			traces	25	
		R = CH_3				
11	$NaBH_4$ (soude)	100		60		
12	$NaBH_4$ (éther-eau)	100		40		

TABLEAU V 2

Réduction de 

le borohydrure de sodium utilisé en milieu basique donne des résultats supérieurs à ceux obtenus avec les autres hydrures. De plus, seule la réduction réalisée dans de telles conditions donne le produit normal de réduction car dans tous les autres cas la réaction conduit en plus de ce dernier, à son isomère ; nous reviendrons ultérieurement sur cette isomérisation.

a) - *Mécanisme de la réduction par l'aluminohydrure de lithium*

Ayant eu recours à cet hydrure dans la série de réducteurs utilisés il nous a paru intéressant d'essayer de déterminer le mode exact d'action de cet agent : nous avons rappelé dans la première partie de ce chapitre l'hypothèse de TRAYLOR proposant un aluminique intermédiaire dans la réaction de réduction. Nous avons examiné le problème en réalisant la réduction d'un mercurique $\backslash N - \overset{R}{\overset{|}{C}}H - CH_2HgCl$ successivement par $LiAlH_4$ suivie d'une hydrolyse par D_2O, puis réduction par $LiAlD_4$ le milieu étant hydrolysé par H_2O. Dans le cas où se formerait un organoaluminique du type $LiAl(R)_{4-n}H_n$ le couple $LiAlH_4$-D_2O devrait provoquer l'incorporation de deutérium au stade de l'hydrolyse. Inversement, s'il y a hydrogénolyse directe du mercurique, l'action du deutériure $LiAlD_4$ conduira au produit deutérié puisque l'action de H_2O sera sans effet.
Ces deux expériences donnent les résultats suivants :

	% de deutériation déterminé sur les 2 isomères	
essais	$\backslash N - CH \begin{matrix} CH_3 \\ R \end{matrix}$	$\backslash N-CH_2-CH_2R$
$LiAlH_4/D_2O$	19%	23%
$LiAlD_4/H_2O$	66%	60%

Les pourcentages de deutériation montrent que l'incorporation de deutérium se fait essentiellement lors de l'action de l'hydrure, et non dans la phase d'hydrolyse : ce résultat exclue l'intermédiaire proposé par TRAYLOR, le passage du mercurique à l'amine se faisant par une réaction d'hydrogénolyse au niveau de la liaison carbone-mercure.
Notons que dans le premier essai ($LiAlH_4/D_2O$), la deutériation se fait probablement par échange isotopique ; ce même échange se produisant dans le deuxième cas, il en résulte que la deutériation par $LiAlD_4$ est en fait supérieure à 65% et donc l'écart réel entre les deux essais est supérieur à la valeur expérimentale.

b) - *Mécanisme de la réaction d'isomérisation*

Les proportions relatives des deux isomères du produit de réduction dépendent de plusieurs facteurs :

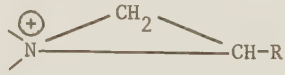
- de la température (essais n° 2 et 3, tableau V 2),
- du milieu ; la réaction faite en solution éthérée (à laquelle est ajouté le minimum d'eau pour dissoudre l'hydrure dans le cas de $NaBH_4$) donne les deux amines ceci quel que soit l'hydrure (essais n° 2, 3, 5). Par contre dans la soude aqueuse, milieu dans lequel la réaction est la plus rapide (dépôt immédiat de mercure métallique), la réduction par $NaBH_4$ ne donne qu'un seul produit. Enfin la réduction faite par le même hydrure en milieu acide, ne modifie pas de façon sensible les résultats (la décomposition partielle de l'hydrure par l'acide est compensée par l'utilisation d'un grand excès, suivant la méthode préconisée par SCHLECHTER 109) . Il se superpose donc à l'hydrogénolyse proprement dite une isomérisation, isomérisation qui ne peut avoir lieu que si la vitesse de la réaction d'hydrogénolyse est suffisamment faible.

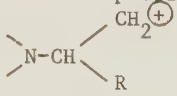
Ainsi la réduction rapide de l'organomercurique conduit au seul isomère $\backslash N - \overset{R}{\underset{H}{C}} - CH_3$ normalement attendu ; par contre la réaction en milieu éthéré- dans laquelle le dépôt de mercure métallique n'est obtenu qu'après plusieurs heures de réduction - conduit au mélange des deux isomères.

Nous avons envisagé les différentes possibilités permettant de rendre compte d'une telle isomérisation, isomérisation qui pourrait avoir précisément pour origine une participation de l'atome d'azote à l'hydrogénolyse de la liaison carbone-mercure.

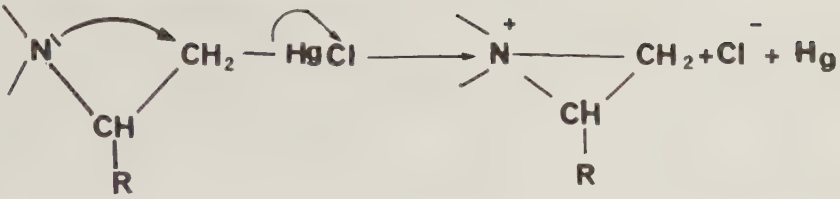
Mécanisme (1)

La formation des deux isomères peut s'interpréter à partir de l'ouverture d'un ion aziridinium du type :



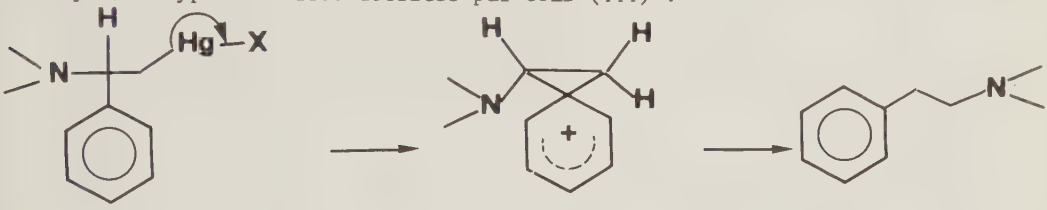
Cet aziridinium pourrait provenir soit de la cyclisation de l'amino-carbocation  formé dans la coupure de la liaison métal-carbone, soit plus vraisemblablement d'une réaction de type Sn_i mettant précisément en jeu une participation de l'azote dont PAQUETTE (110) a montré qu'elle était très favorisée dans le cas de la formation intermédiaire des cycles à

3 chaînons :



Mécanisme 2

Pour les expériences 1 à 10 dans lesquelles R = C_6H_5, l'existence des deux isomères peut aussi être interprétée par une migration du noyau phényle du type de celles décrites par GOLD (111) :



En fait les résultats obtenus permettent de donner des arguments en faveur de l'un ou l'autre de ces deux mécanismes .

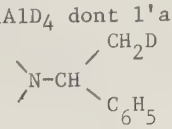
En faveur du mécanisme (1) tout d'abord, deux justifications semblent possibles à priori :

- du point de vue de la réaction de participation, l'atome d'azote semble plus apte à cet effet qu'un noyau phényle (le mécanisme 2 pouvant aussi s'apparenter à une participation) ;
- dans le cas des essais réalisés en milieu acide, l'isomérisation n'a plus lieu.

La protonation de l'atome d'azote empêche l'intermédiaire aziridinium de se former alors qu'une transposition par phénonium, voisine de celle du type Wagner Meerwein, serait au contraire catalysée par cet acide.

Inversement, le fait que dans les essais réalisés avec R = CH_3 aucune isomérisation ne soit observée, permet d'envisager une isomérisation par migration de phényle.

Ainsi la résolution de ce problème constituait un moyen de déterminer non seulement le mécanisme de l'isomérisation mais aussi la nature de l'intermédiaire de la réaction de réduction.

Cette question nous a paru pouvoir être tranchée par l'emploi du deutériure $LiAlD_4$ dont l'action devait conduire, en plus du produit prépondérant  soit à $\rangle N\text{-}CH_2\text{-}CHD\text{-}C_6H_5$ dans le cas du mécanisme(1)

soit à $\diagdown N\text{-}CHD\text{-}CH_2C_6H_5$ dans le cas d'un mécanisme par phénonium.

L'interprétation du spectre de RMN du produit linéaire obtenu montre que la substitution isotopique a lieu et permet de déterminer approximativement la pureté isotopique. Cependant l'interprétation reste incertaine quant à la position du deutérium , deux signaux méthyléniques étant partiellement superposés aux protons en α de l'azote.

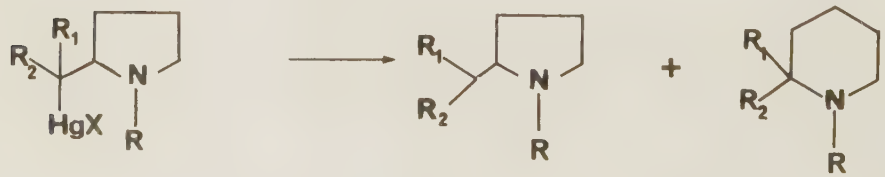
Par contre l'étude en spectrométrie de masse des fragments de rapport m/e = 99/98 et 92/91 nous a permis de faire un choix.

Pour une deutériation de 75% (déterminée par les pics M et M-1 du produit deutérié et de son homologue hydrogéné) l'analyse des fragments 92/91 donne 65% pour l'ion $C_6H_5CHD^+$, celle des fragments 99/98 : 10% pour $\diagdown NCHD^+$.

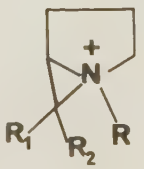
Ainsi la caractérisation du deutérium essentiellement en α du phényle (85% de la deutériation) permet de mettre en évidence le mécanisme de la transposition : celle-ci a lieu par l'intermédiaire d'un ion aziridinium. Ce résultat précise non seulement la voie par laquelle se produit l'isomérisation mais surtout permet d'envisager un intermédiaire de type cation dans la réduction des mercuriques : c'est précisément l'atome d'azote, qui par sa contribution à la coupure, permet la formation de ce cation stabilisé.

Le résultat apparemment anormal obtenu avec R = CH_3 (essai n° 10, confirmé par plusieurs expériences) peut s'expliquer soit par une plus grande rapidité de réduction du mercurique, permettant la substitution immédiate de HgX par H, soit par un sens unique d'ouverture de l'aziridinium intermédiaire ; cet argument sera confirmé au paragraphe suivant.

Ce mécanisme d'isomérisation sera également confirmé ultérieurement (cf. chap. VI) dans la réduction de mercuriques cycliques du type :

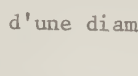


leur réduction,qui conduit aux deux isomères,suppose le même type d'intermédiaire aziridinium, dans ce cas :



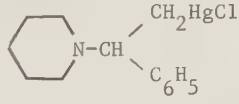
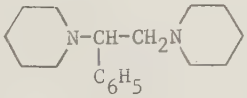
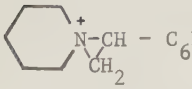
c) - *Etude des autres produits de la réaction*

En plus des produits normalement attendus résultant de la coupure de la liaison C-Hg on obtient deux produits secondaires dont l'existence présente un certain intérêt puisque susceptibles de donner des informations complémentaires sur ce mécanisme.

Il s'agit d'une diamine  et d'un produit symétrique .

(1) La diamine dont la présence dans le cas des réductions par hydrure n'est observée que lorsque celle-ci est faite dans l'éther, suppose la présence d'amine libre dans le milieu réactionnel, amine qui ne peut provenir que d'une réaction de désaminomercuration du produit de départ ;(en effet lorsque la réduction est faite en milieu fortement basique, où la désaminomercuration n'a pas lieu, on n'obtient pas de diamine). Notons que cette diamine est effectivement formée lors de l'hydrogénolyse par l'hydrure, et ne peut provenir d'une réaction d'aminolyse du mercurique, puisqu'on sait que l'action d'une amine sur un mercurique conduit à un sel, comme l'a montré SPENGLER (75).

La structure d'une telle diamine, résultant de l'attaque de l'intermédiaire réactionnel par l'amine libérée (ou par toute autre ajoutée à la réaction) devait pouvoir confirmer la nature de celui-ci : on devait ainsi obtenir les produits résultant de l'attaque de l'aziridinium invoqué précédemment par le nouveau nucléophile du milieu.

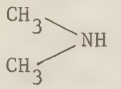
A partir du mercurique  18 nous avons obtenu la diamine  41 qui peut s'expliquer aussi bien par l'un ou l'autre des deux sens d'ouverture possibles de l'intermédiaire  .

Une ouverture préférentielle de cet intermédiaire - moyen de le confirmer - ne pouvait être réalisée qu'à l'aide d'une amine différente introduite dans le milieu réactionnel.

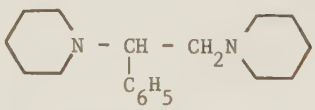
Les résultats obtenus avec la diméthylamine et la benzylamine sont portés dans le tableau V 3.

TABLEAU V 3

Réduction de $\backslash N\text{-}CH(R)\text{-}CH_2HgCl$ par $NaBH_4$ en présence d'une amine

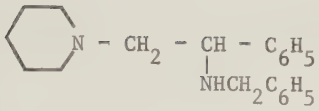
	AMINE AJOUTEE	PRODUITS DE LA REACTION				
		$\backslash N\text{-}CH(CH_3)(R)$ % relatifs	$\backslash N\text{-}CH_2CH_2R$ % relatifs	Rdt.absolu en amines %	diamine $\backslash N\text{-}CH_2\text{-}CH(R)\text{-}N\backslash$ Rdt. en %	$(\backslash N\text{-}CH(R)\text{-}CH_2R)_2$ Rdt. en %
5		20	80	40	15	5
13		20	80	53	+ 10 de 41	14
14	$C_6H_5CH_2NH_2$	20	80	3	25 de 42 20 de 41	6

Le tableau V 3 montre qu'on n'obtient pas de produit pouvant correspondre à l'action de la diméthylamine : il est probable que celle-ci introduite dans le milieu sous forme de solution aqueuse soit éliminée, la réaction étant exothermique ; par contre on obtient 10% de 41 .



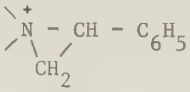
On remarque sur ce même tableau que les pourcentages relatifs des deux amines isomères sont identiques dans les trois cas, le produit transposé étant prédominant : le pourcentage d'isomérisation est bien lié au solvant employé dans la réduction.

- le rendement absolu en amines, du même ordre de grandeur dans les essais 5 et 13, devient négligeable dans le troisième cas où le rendement en diamine est le plus élevé ;
- on obtient en fait dans l'essai n° 14 deux diamines, celle observée dans l'essai 41 dont le rendement est de 20% (ce qui suppose une désaminomercuration relativement importante), et le produit résultant de l'action de la benzylamine. La structure, déterminée par spectrométrie de masse, est la suivante:



42

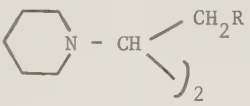
Une telle structure correspond bien à l'attaque sur le carbone le plus substitué de l'intermédiaire



comme cela est décrit dans le cas des réactifs peu nucléophiles (110).

L'isomère de cette diamine n'a pas été observé.

Ainsi la détermination de la structure de ce produit secondaire dans la réaction de réduction, dont le rendement dans certains cas (essai n° 5 ou 14) est suffisant pour que cette réaction puisse avoir un intérêt du point de vue préparatif, apporte un argument complémentaire en faveur de l'existence d'un intermédiaire cationique.

(2) - Produit symétrique 

Dans les 3 cas (ainsi que dans d'autres réductions portées sur les tableaux V 2 et V 3 (essais n° 4, 5, 7 et 8) un composé symétrique $(\diagup N\text{-}\underset{\underset{}{|}}{CH}\text{-}CH_2R)_2$ est mis en évidence dont le rendement atteint la valeur de 14% dans l'essai n° 13.

Ce produit présente également un intérêt puisqu'il permet d'aborder un autre aspect du mécanisme de cette réduction.

En effet, bien que ce composé ne contienne pas de mercure, il est probable qu'il provienne en partie de la décomposition du dérivé mercuré symétrique $(\diagup N - \underset{\underset{R}{|}}{CH}\text{-}CH_2)_2Hg$ dont nous avons observé un exemple dans le cas de la réduction du modèle $\diagup N\text{-}CH_2CH_2HgCl$. Cet argument est basé sur le fait qu'il est connu que les bases sont des agents de symétrisation déplaçant l'équilibre

$$2\ RHgX \rightleftharpoons R_2Hg + HgX_2$$

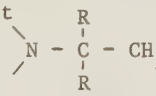
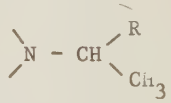
par complexation du sel mercurique (56) ; or c'est précisément lors d'addition d'amine en milieu réactionnel que nous observons les plus forts pourcentages de produits symétriques.

Mais l'intérêt de ce composé réside dans le fait qu'il ne peut provenir que de la jonction de deux radicaux

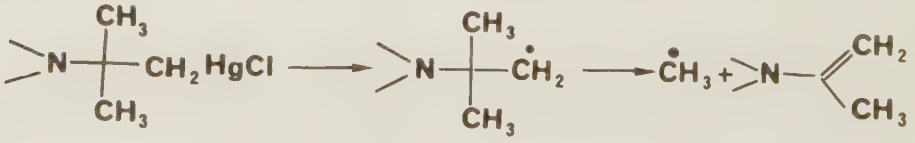
Ainsi l'existence de tels radicaux, en particulier dans les essais où l'intermédiaire aziridinium doit être envisagé, amène en fait à considérer la superposition, à *cette réaction partiellement cationique, d'un processus radicalaire.*

Ce processus radicalaire a pu être mis en évidence de façon non ambigüe, dans l'étude de la réduction d'aminomercuriques de structure correspondant au modèle III.

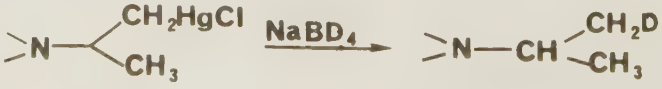
(3) - Hydrogénolyse de

La réduction par le borohydrure de sodium en milieu basique conduit en plus du produit  , normalement attendu, au composé : 

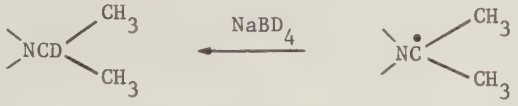
en quantité sensiblement équivalente. Cette déméthylation ne peut être envisagée que par la réaction radicalaire suivante conduisant à une énamine dont l'hydrogénation par $NaBH_4$ donne le composé anormal.



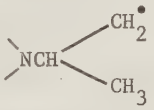
Le radical intermédiaire invoqué a d'ailleurs été mis en évidence sur un modèle voisin du précédent, par la caractérisation de son produit de réarrangement. En effet, la réduction suivante :



conduit à un produit dans lequel 80% de deutérium dans la fraction deutériée (deutériation incomplète) est lié au carbone tertiaire



Ce produit résulte de la deutériation du radical tertiaire formé par réarrangement du radical primaire



Contrairement à ce qu'indique WHITESIDES (103) il semble possible d'envisager des réarrangements de radicaux dans la réduction des mercuriques, puisque dans ce cas l'intermédiaire radical est très probable.

\+

\+ \+

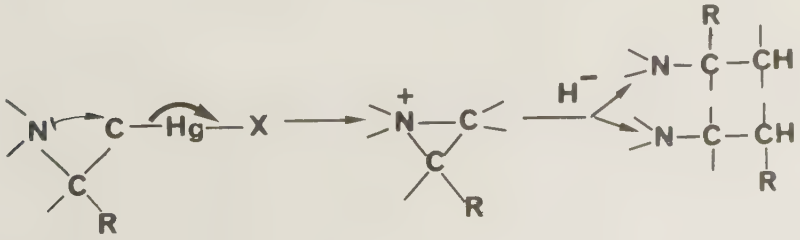
Les résultats que nous observons peuvent s'expliquer par la juxtaposition de deux mécanismes extrêmes : 1'un ionique (mise en évidence d'un cation aziridinium) 1'autre radicalaire. Il n'est pas anormal d'envisager cette hypothèse car on sait, en ce qui concerne les dérivés mercuriques, que la différence d'électronégativité entre carbone et mercure est trop faible pour qu'apparaisse une polarité privilégiée :

C - Hg - F	$C^{\delta\ominus}$
C - Hg - I	C neutre
C - Hg - C	$C^{\delta\oplus}$

De plus on sait également que la coupure $RHgX \longrightarrow \overset{\oplus}{R} + HgX$ dépend à la fois de R et de l'anion $X^{\ominus}$.

Avec les dérivés aminés, dont l'atome d'azote favorise par participation un tel type de clivage, il n'est pas étonnant d'observer cette coupure lorsque l'anion s'y prête. C'est le cas des réductions par $LiAlH_4$, ou $NaBH_4$ dans les solvants ne provoquant pas d'échange d'anion.

Dans ce cas le mécanisme serait :



Par contre la réduction par $NaBH_4$ en milieu fortement basique, ne s'adresse plus au même type d'intermédiaire. Comme l'indiquent BORDWELL et DOUGLAS (101), le rôle de la base est d'abord de provoquer l'échange d'anion :

$$RHgX \longrightarrow RHgOH$$

dans ces conditions, la réduction est essentiellement radicalaire

$$RHgX \longrightarrow RHgOH \longrightarrow [RHgH] \longrightarrow \dot{R} \begin{cases} \nearrow R - R \\ \searrow RH \end{cases}$$

Bien que la liaison carbone mercure soit susceptible de subir les trois types de coupure indiqués précédemment, les exemples de réactions dans lesquelles les mercuriques conduisent à des cations sont assez peu nombreux. En ce sens, les aminomercuriques présentent, en série organomercurique , des propriétés spécifiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

A - REDUCTIONS

I - REDUCTION DE 9

- par l'amalgame de sodium

La réduction est faite suivant la méthode préconisée par FREIDLINA (36) : la N-éthylpipéridine 39 obtenue (Rdt. : 30%) est caractérisée par son picrate F°C = 168° (litt. (36) : 167°) et son spectre de RMN (CCl_4) :

triplet (3H) centré à δ = 1,15 ppm : CH_3

massif (6H) centré à δ = 1,5 ppm : protons du cycle

massif (4H) centré à δ = 2,3 ppm : protons du cycle

multiplet (2H) centré à δ = 2,8 ppm : CH_2 entre azote et méthyle.

- par le borohydrure de sodium

A une solution contenant 3 g du composé 9 ($8,73.10^{-3}$ mole) dissous dans 20 ml de soude aqueuse à 0,5 M, on ajoute en 15 minutes 0,25 g de $NaBH_4$ ($6,5.10^{-3}$ mole) dissous dans 10 ml de soude aqueuse 2,5 M. Le dépôt noir gélatineux formé en début de réaction est transformé en mercure métallique après 5 heures, (1,33 g de mercure ; Rdt : 78%).

Après relargage à la soude, extraction à l'éther et séchage, on recueille un solide blanc (F°C = 128°) séparé par filtration de 0,64 g d'amine (Rdt. : 65%) identifiée par CPV au mélange avec un échantillon de N-éthyl pipéridine authentique.

Le produit recristallisé (éther de pétrole) est le dérivé symétrique $(\text{ })_2Hg$ 40 (0,37 g ; Rdt. : 10%) caractérisé par son spectre de RMN et l'analyse.

Analyse : $C_{14}H_{28}N_2Hg$	Calc. %	C	39,6	H	6,70	N	6,70
	Tr.		38,94		7,53		6,33

- par l'hydrazine

Les conditions de cette réduction sont celles décrites par HENBEST (108) : 3 g de composé 9 sont dissous dans 20 ml de soude aqueuse 0,75 N ; on ajoute en quelques minutes 3 ml d'une solution aqueuse d'hydrazine à 90%.

Après 16 h d'agitation et chauffage à 50°C, on recueille 1,18 g de

mercure (Rdt. : 68%). La même méthode que celle pratiquée dans l'expérience précédente donne 0,39 g de 39.Ni pipéridine, ni produit symétrique ne se sont formés dans la réaction.

- par le borohydrure de lithium

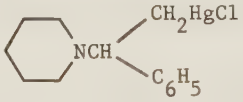
A 4 g du même mercurique ($1,1.10^{-2}$ mole) dissous dans 50 ml de THF on ajoute 0,33 g ($8,7.10^{-3}$ mole) de $LiBH_4$ dissous dans 20 ml de THF. Après 5 h d'agitation (suspension grisâtre), l'excès d'hydrure est hydrolysé par 2,5 ml d'eau. Après séchage l'évaporation du THF donne 0,6 g de 39 (Rdt. : 46%).

- par l'aluminohydrure de lithium

La méthode est en tous points comparable à celle pratiquée dans l'essai précédent : le rendement est très voisin (Rdt. : 50%).

- Essai réalisé avec le bis(méthoxy-éthoxy)aluminohydrure de sodium

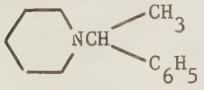
5,2 g ($1,44.10^{-2}$ mole) du mercurique 9 sont dissous dans 30 ml de benzène ; on ajoute à cette solution 4,33 g ($2,16.10^{-2}$ mole) de $NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$ dissous dans 30 ml de benzène ; un léger trouble noir apparait en début d'addition ; l'agitation est poursuivie pendant 3 heures avec chauffage à 50°C. Après hydrolyse par de la soude à 20%, la solution benzénique est filtrée, séchée et évaporée ; on obtient un résidu solide dont le point de fusion est supérieur à 290°C. Le dépôt formé lors de l'hydrolyse est mis au reflux du THF, pendant 3 heures : l'évaporation du THF donne le même résidu solide que précédemment.

II - REDUCTION DE  18

La synthèse des mercuriques utilisés a été précédemment décrite (chap. I).

- par l'amalgame de sodium

Cette réduction est réalisée par action de 200 g d'amalgame de sodium à 2% sur 16 g de mercurique ($3,7.10^{-2}$ mole), dans 250 ml d'un mélange eau-alcool ; après 20 h d'agitation (décomposition complète de l'amalgame), on évapore l'alcool et on sature la phase aqueuse de soude ; le produit d'extraction à l'éther, distillé après séchage, donne 1,75 g d'un mélange de

 19 et 43 (Rdt. : 25%).

Ces deux isomères sont séparés par CPV (colonne SE 30 à 10%, 20 pieds) puis identifiés par analyse et spectres de RMN.

pour 19 Eb/15 mm : 123° $n_D^{25} = 1,524_2$

Spectre de RMN (CCl_4)

doublet à $\delta = 1,27$ ppm : CH_3

quadruplet à $\delta = 3,25$ ppm : CH

2 massifs ou protons du cycle à $\delta = 1,4$ ppm (6 H) et $\delta = 2,3$ ppm (4 H).

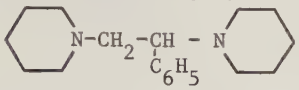
Analyse : $C_{12}H_{19}N$ Calc. % C 82,48 H 10,12 N 7,40
Tr. 82,33 10,18 7,32

Pour 43 : le produit est identifié par son spectre de RMN et par CPV au mélange avec un échantillon authentique préparé suivant ROBINSON (112).

Les pourcentages des deux isomères 19 et 43 respectivement 75% et 25%, sont déterminés par CPV, après étalonnage à partir des échantillons purs.

- par l'aluminohydrure de sodium

La méthode est identique à celle pratiquée pour le mercurique 9 ; dans le cas de la réduction à -70°C, le mélange réactionnel est plongé dans un réfrigérant acétone-neige carbonique. En plus des deux amines 19 et 43, identifiées et dosées comme précédemment, on obtient 10% de la diamine (Tableau V, 1):



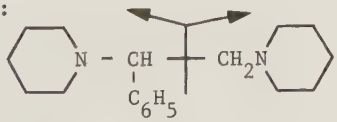
41 identifiée par son spectre de RMN, analyse et spectre de masse.

Spectre de RMN (C_6D_6)

2 massifs des protons pipéridiniques δ = 1,3 ppm : 12 H et δ = 2,4 ppm : 8 H. La partie X (dégénérée: 3 bandes) est centré à δ = 3,6 ppm, la partie AB à δ = 2,75 ppm.

Analyse : $C_{18}H_{28}N_2$ Calc. % C 79,36 H 10,36 N 10,28
Tr. 80,27 9,69 10,48

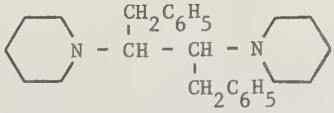
Spectre de masse :



On observe le fragment de m/e = 98 (pic de base du spectre) et le pic 174 d'intensité 20.

- par le borohydrure de sodium en milieu basique

A 16 g du mercurique 18 ($3,8.10^{-2}$ mole) dissous dans 150 ml de soude 0,5 M, on ajoute en quelques minutes 1,26 g de $NaBH_4$ ($3,2.10^{-2}$ mole) dissous dans 30 ml de soude 2,5 M ; après 1 h d'agitation on recueille 6,1 g (80%) de mercure métallique. La phase aqueuse est saturée de soude, puis extraite à l'éther ; la solution éthérée est séchée puis partiellement évaporée. L'addition d'éther de pétrole à la solution rédiduelle précipite 0,25 g du produit :

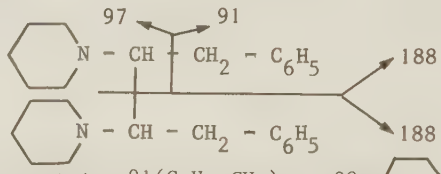


44 (Rdt. : 2%)

séparé par filtration ; l'évaporation totale donne 4,67 g de 19 (Rdt : 65%) la CPV montre que ce produit est unique. Le solide séparé, 44, recristallisé dans l'éther de pétrole (F°C = 101°) est identifié par analyse pondérale, et spectre de masse.

Analyse : $C_{26}H_{36}N_2$ Calc. % C 82,97 H 9,63 N 7,40
Tr. 83,05 9,75 7,20

Spectre de masse



Les fragments de m/e = 188 (M/2), 91(C_6H_5-CH_2) et 98(N-CH_2 ayant capté un proton) constituent les pics principaux du spectre.

- Réduction par le borohydrure de sodium en milieu éther-eau (diéthyl-éther ou THF)

A 20 g du mercurique 18 ($4,9.10^{-2}$ mole) dissous dans 200 ml d'éther, on ajoute 1,35 g de $NaBH_4$ ($3,55.10^{-2}$ mole) puis 2 ml d'eau provoquant la dissolution complète de l'hydrure.

Après 16 h d'agitation, on recueille 7,6 g de mercure (Rdt. 78%) ; l'éther est séché puis partiellement évaporé, ce qui provoque la précipitation du mercurique non réduit ; l'addition d'éther de pétrole au résidu de la filtration précipite 0,77 g de 44 (Rdt. 5%) identifié comme précédemment.

Le filtrat distillé sur colonne BUCHI après évaporation du solvant permet de séparer 3,7 g d'amines (Rdt. 40%) dosées par chromatographie comme précédemment, et 2 g (Rdt. 15%) de diamine 41.

$$Eb/3\ mm = 107° \quad ; \quad n_D^{25} = 1,689_3$$

La réduction dans le mélange eau-THF est en tout point semblable, aux remarques suivantes près :
- la réduction est plus rapide, le dépôt de mercure métallique étant terminé en quelques minutes.
- le rendement en amines 19 et 43 est supérieur (Rdt : 60%).
- la quantité de diamine 41 est négligeable.

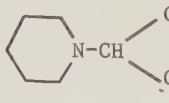
- Réduction par $NaBH_4$ en milieu acide

8 g de mercurique 18 ($1,88.10^{-2}$ mole) sont dissous dans 50ml d'eau ; le pH est ramené à la valeur 3 par addition d'acide sulfurique 3 N ; la réaction est faite en maintenant un pH de 4, par addition alternée d'hydrure et d'acide. En fin de réaction (500% de la quantité théorique de $NaBH_4$) une gomme noire se dépose, qui se transforme partiellement en mercure métallique en 15 h. Par neutralisation à la soude puis extraction à l'éther, séchage et évaporation, on recueille 1,24 g d'amine 19 (Rdt. 35%) contenant environ 5% de 43.

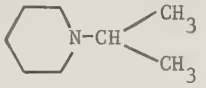
- Réductions par l'hydrazine

La méthode est la même que celle pratiquée pour la réduction de 9 ; le rendement par rapport au mercure est de 47% ; la séparation des produits 19, 43 et 41, se fait comme précédemment.

La réduction en milieu acide est réalisée par additions suceessives d'hydrazine en solution aqueuse et d'acide acétique (pH = 5 à 6). La distillation du produit d'extraction à l'éther, faite après neutralisation, donne seulement la diamine 41 (Rdt. 25%)

Réduction de  45

- par $NaBH_4$ en milieu basique, ou dans l'éther ; le mode opératoire est le même que celui pratiqué pour 18.

Le produit de réduction  6

(Eb/760 = 143° ; $n_D^{25} = 1,447_9$) est identifié par analyse, et spectrographie de RMN.

Analyse : $C_8H_{17}N$ Calc. % C 75,52 H 13,47 N 11,01
Tr. 74,94 13,26 10,81

Spectre de RMN (CCl_4) :

1 doublet à δ = 0,98 ppm (6 H) : 2 CH_3

1 multiplet à δ=2,5 ppm (1H)

2 massifs de protons du cycle δ= 1,5 ppm (6 H)
δ= 2,3 ppm (4 H)

Les rendements des deux réductions sont respectivement de 60% (soude) et 40% (éther).

Réduction de 18 en présence de diméthylamine

L'hydrure (2,5 g : $6,5.10^{-2}$) est ajouté au mélange contenant 37 g ($8,7.10^{-2}$ mole) de mercurique dissous dans 350 ml d'éther et 15 ml de diméthylamine en solution aqueuse à 40%.

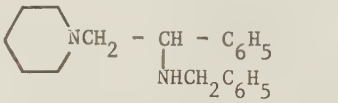
Après 16 h d'agitation, on recueille 13,4 g de mercure (78%) ; l'évaporation partielle de l'éther provoque la précipitation de 3,3 g de mercurique non réduit (9%) ; par addition d'éther de pétrole au filtrat on précipite 2,2 g de produit 44 (Rdt : 14%). La distillation du résidu permet de séparer 8,7 g d'amines 19 et 43 (Rdt. : 53%) et 1,75 g de diamine 41 (Rdt.: 10%).

Réduction de 18 en présence de benzylamine

A 35 g de 18 ($8,3.10^{-2}$ mole) dissous dans 300 ml d'éther on ajoute alternativement du borohydrure de sodium ($6,2.10^{-2}$ mole) et de la benzylamine ($8,3.10^{-2}$ mole).

Après 16 h d'agitation et chauffage à 40°C, le dépôt formé en cours d'addition n'est toujours pas réduit en mercure métallique ; l'évaporation partielle de l'éther, suivie d'addition d'éther de pétrole, précipite 1,85 g de 44 (Rdt. : 6%). La distillation sous pression réduite puis la séparation des fractions par CPV (colonne SE 30 à 5%, 20 pieds, à 200°C) donne :

- une quantité négligeable d'amines 19 et 43 (1 à 2%),
- 4 g de diamine 41 (Rdt : 20%) et 6,1 g de diamine 42 (Rdt. 25%)



Les preuves de structure de cette diamine sont les suivantes :

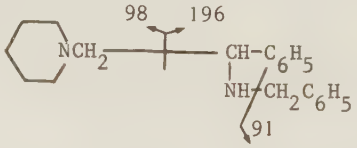
Analyse : $C_{20}H_{26}N_2$ Calc. % C 81,59 H 8,90 N 9,51
Tr. 81,47 9,12 9,81

IR : $NH(CCl_4)$: 3300 cm^{-1}

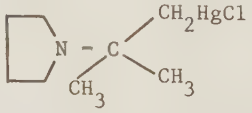
Spectre de RMN (CCl_4) :

massif à δ = 1,45 ppm (6 H) : protons du cycle pipéridinique
massif à δ = 2,3 ppm (7 H) : NH, protons du cycle pipéridinique (4 H), CH_2 en α de CH (2 H)
massif complexe à δ = 3,6 ppm : système AB du CH_2 benzylique (3 H) et CH en α du cycle pipéridinique
massif à δ = 7,2 : 10 protons de deux cycles phényle .

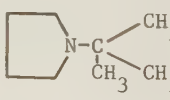
Spectrométrie de masse

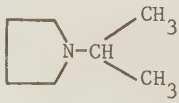


Le pic de base correspond à m/e = 98 ( ) ; les autres fragments importants sont 196 (M-98) et 91 (CH_2-C_6H_5)

II - REDUCTION DE  46

A 20 g de mercurique ($5,5.10^{-2}$ mole) dissous dans 200 ml de soude 0,5 M, on ajoute en quelques minutes 1,52 g ($4,1.10^{-2}$ mole) de $NaBH_4$ dissous dans 40 ml de soude 2,5 M ; on recueille après 30 minutes 9,35 g (85%) de mercure métallique ; le produit d'extraction à l'éther (4,3 g) distillé sur colonne à bande tournante conduit aux deux amines dont le dosage après étalonnage à partir des produits séparés donne:

60% de  4 (Rdt. 32%)

et 40% de  2 (Rdt. 28%)

Les caractéristiques de ces deux produits sont les suivantes :

Composé 4 : Eb/760 mm : 125°C

$n_D^{25} = 1,439_2$

Spectre de RMN (CCl_4) :

- singulet (9 H) à $\delta = 1$ ppm : signaux CH_3

protons du cycle massif (4 H) à $\delta = 1,65$ ppm
massif (4 H) à $\delta = 2,5$ ppm

Composé 2 : Eb/760 = 116°C

$n_D^{25} = 1,435_9$

Spectre de RMN(CCl_4) :

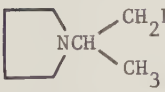
- doublet à $\delta = 1,03$ ppm (6 H) : signaux CH_3

protons du cycle massif à $\delta = 1,65$ ppm (4 H)
massif à $\delta = 2,4$ ppm (5 H)

recouvrant partiellement les bandes du CH isopropylique.

3 - DEUTERIATIONS

Elles ont été réalisées lors des réductions des mercuriques 18 et



47 par $NaBD_4$ ou $LiAlD_4$ suivant les cas. La détermination des pourcentages de deutériation et de la position du deutérium dans la molécule ont été faites par spectrométrie de masse.

Principe du calcul

Le pourcentage de deutériation est déterminé à partir des pics M et M-1 du produit deutérié [notés M_D et $(M-1)_D$] et M et M-1 du produit hydrogéné, notés M_H° et $(M-1)_H^\circ$. Le pourcentage de deutériation est donné par le rapport $\%\ D = M_D/M_H + M_D$ (i), M_H représentant la contribution du produit non deutérié à l'intensité du pic $(M-1)_D$; en effet le pic $(M-1)_D$ est la superposition de $M_{H\circ}$ et du pic correspondant à la perte d'un proton du produit deutérié $(M-1)_D$.

Détermination de M_H : le pourcentage de produit résultant de l'abstraction d'un hydrogène étant identique dans produits deutérié et non deutérié, on peut écrire:

$$M_D/\ (M-1)_D^\circ = M_H^\circ/\ (M-1)_H^\circ \quad \text{d'où l'on tire } (M-1)_D^\circ.$$

Par suite, on a: $M_H = (M-1)_D - (M-1)_D^\circ$; ainsi on détermine le pourcentage de deutériation par l'équation (i).

Réduction de 18 par $LiAlH_4 - D_2O$

Cette réduction est faite suivant la méthode déjà indiquée : l'hydrolyse est réalisée par D_2O, puisque l'on veut vérifier si l'incorporation de deutérium se fait à ce stade. Les produits de réaction (amines 19 et 43) sont séparés comme précédemment.

sur 19 : $M_D = 13$ $M^\circ_H = 108$

$(M-1)_D = 57$ $(M-1)_H = 24$

$(M-1)_D = 13 \times 24/108 = 2,9$ $M_H = 57 - 2,9 = 54,1$

% deutériation = $[13 / 13 + 54,1]\ 100 = 19\%$ (cf. fig. V 1 a et b)

sur 43 : $(M-1)^\circ_D = 12,5$

$MH = 26,5$

% deutériation = $(8/34,5).100 = 23\%$

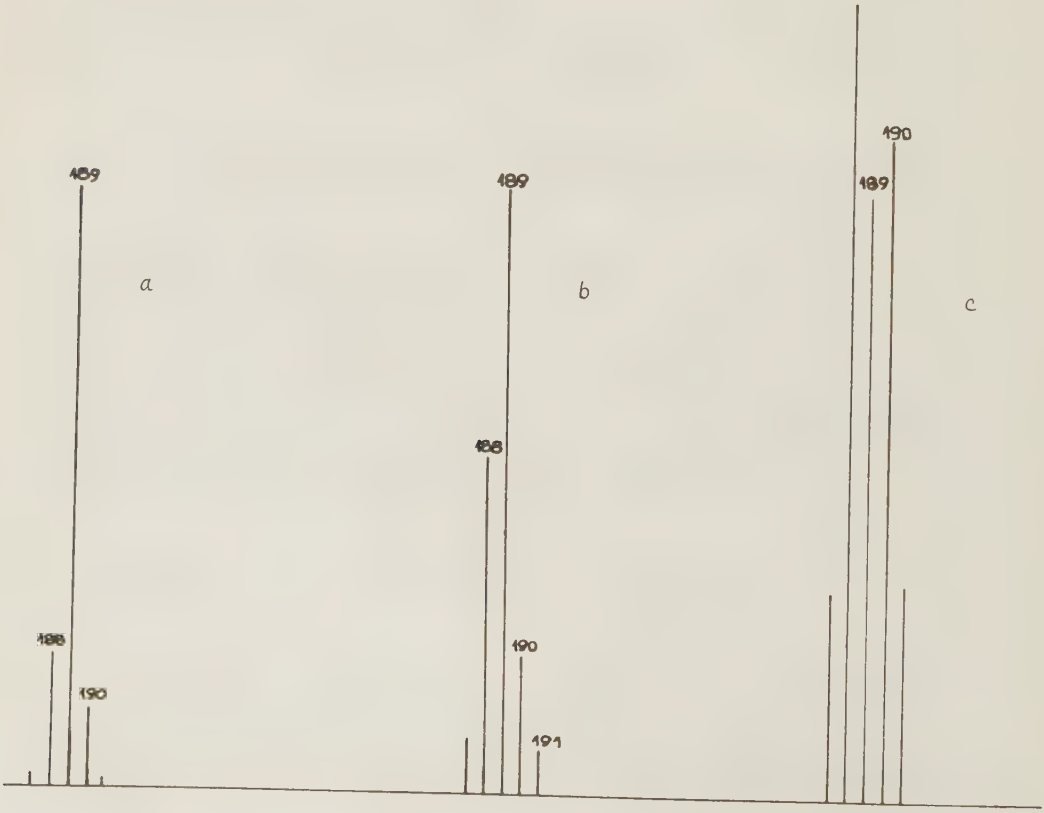
Réduction de 18 par $LiAlD_4$

L'hydrolyse est faite dans ce cas par H_2O. Le même calcul donne

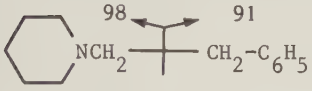
- sur 8 % D = 66% (cf. fig. V 1 a et c)
- sur 9 % D = 60%

Figure V 1.

Détermination du % de deutériation sur les pics M (190) et M-1 (189).



Détermination de la position du deutérium dans le composé 43

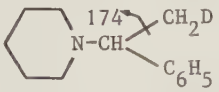


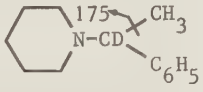
Le pourcentage de deutériation en α du phényle est déterminé à l'aide des pics de m/e = 92 et 91 ; celui en α de l'azote par ceux de m/e = 99 et 98.

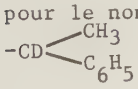
Ce pourcentage est donné dans le premier cas par le rapport I(92) / I(91)+I(92) .

Pour la réduction faite par le couple $LiAlD_4/D_2O$, dans laquelle l'incorporation de deutérium est déterminée comme précédemment (75%), ce rapport est de 65%. La détermination du rapport (99/99 + 98) est imprécise (environ 5 à 10%) en raison de l'intensité anormalement élevée du pic 99 dans le produit non deutérié (ces résultats relatifs à la position du deutérium dans 9, ont été obtenus à partir de plusieurs expériences et sont reproductibles).

Détermination de la position du deutérium dans 19



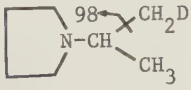


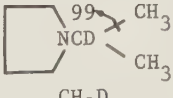
cette détermination est basée sur le raisonnement suivant : la perte d'un méthyle dans l'une ou l'autre forme donnera deux pics de rapport m/e = 175 et 174. La comparaison entre produits deutérié et non deutérié montre que le rapport I(175)/I(174) varie peu (0,158 pour le produit deutérié, 0,138 pour le non deutérié) ; une détermination plus précise donne 10% de forme  (par le rapport de l'intensité théorique du pic 175 à l'intensité observée).

Réduction du mercurique 47 par $NaBD_4$ en milieu basique

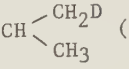
La méthode est identique à celle pratiquée pour la réduction du composé 18.

En supposant que les pertes de CH_3 ou de CH_2D sont statistiquement équivalentes, les intensités des pics M-15 et M-16 donnent le pourcentage de D sur le CH_2 ;





I(98/99) = 0,3 ;

on a donc au maximum 30% de forme  (pour une deutériation globale proche de 80%).

Les intensités des fragments m/e = 15(CH_3) et 16(CH_2D) bien qu'imprécises vont dans le même sens.

Les points de fusion sont mesurés au blanc Kofler : les spectres de RMN sont enregistrés sur spectrographe Varian A 60.

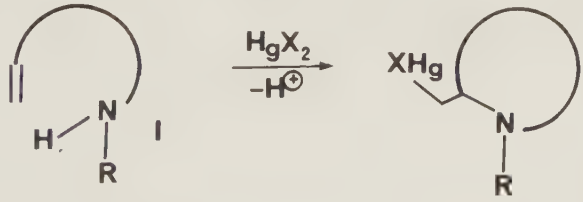
AMINOMERCURATION INTRAMOLECULAIRE

CHAPITRE VI

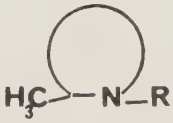
AMINOMERCURATION INTRAMOLECULAIRE

Après avoir développé la réaction d'aminomercuration et élucidé son mécanisme ainsi que celui de la réduction des mercuriques, nous l'avons étendue aux amines éthyléniques à chaine suffisamment longue, de façon à réaliser une hétérocyclisation intramoléculaire : la double liaison et la fonction amine étant dans ce cas sur la même molécule.

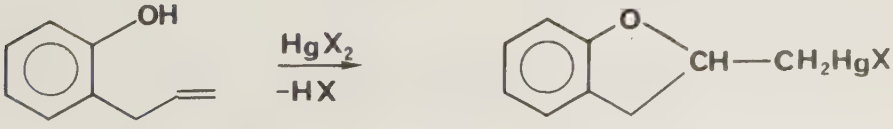
Le schéma ci-dessous montre qu'une amine à n atomes de carbone doit conduire à un hétérocycle mercuré à n-1 atomes, puisque comme nous l'avons vu précédemment, le cation $XHg^{\oplus}$ se fixe sur le carbone terminal.



Dans une seconde étape, la démercuration de I suivant la méthode habituelle, doit donner l'hétérocycle azoté

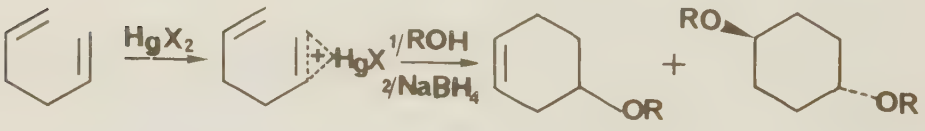


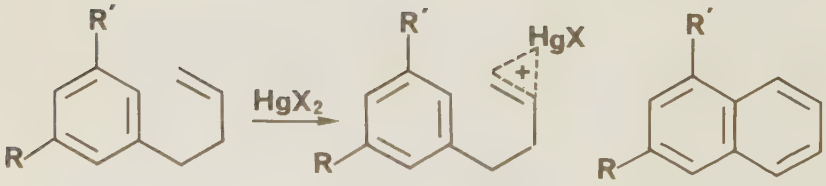
De tels analogues existent en oxymercuration puisque, par exemple, dès 1923, ADAMS avait réalisé la cyclisation de l'orthoallylphénol par les sels mercuriques (113) en dihydrobenzofuranne mercuré, suivant la réaction :

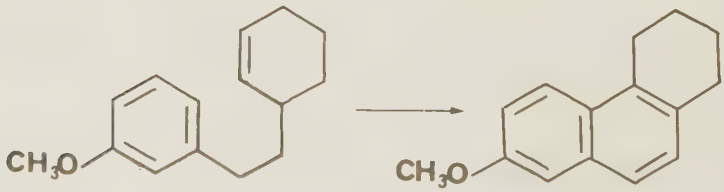


Cette même réaction a été ultérieurement reprise par SILILOV (114) qui en a fait l'étude cinétique, puis elle a été appliquée à d'autres alcools éthyléniques (115). Plus récemment BROWN l'a généralisée, réalisant ainsi la synthèse de nombreux furannes ou pyrannes (116).
Un type similaire de cyclisation a été également développé par JULIA, COLOMER et LABIA (19, 20, 21) réaction dans laquelle l'oléfine mercurée réagit en tant que réactif électrophile, soit sur une autre double liaison, soit sur un système aromatique.

Signalons parmi ces réactions :







Les essais préliminaires d'aminomercuration intramoléculaire réalisés avec le N-propyl amino-1 pentène-4 ayant donné des résultats positifs, la réaction a été développée dans plusieurs directions qui seront abordées successivement :

- étude de la cyclisation du N-propyl amino-1 pentène-4 48, dans le

but, en particulier, de déterminer l'influence du solvant (117) ;

- étude de l'effet de la nucléophilie de l'atome d'azote par modification de ses substituants ;

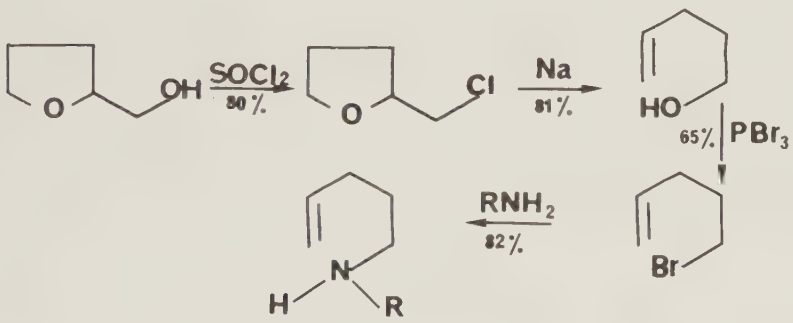
- étude des modifications apportées par une substitution sur la chaîne, ou sur la double liaison ;

- résultats observés en modifiant la longueur de la chaine carbonée ;

- enfin, extension de cette réaction à des types particuliers de cyclisations.

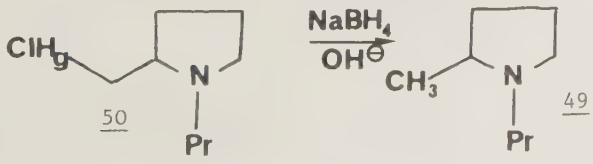
I - REACTION DE CYCLISATION DU N-PROPYL AMINO-1 PENTENE-4

L'amine éthylénique nécessaire à ce travail est préparée suivant une synthèse déjà décrite (118) réalisée à partir de l'alcool tétrahydrofurfurylique.



Un essai préalable de cyclisation intramoléculaire réalisé en solvant aprotique (THF) par le chlorure mercurique, a donné après réduction du mercurique un produit unique la N-propyl méthyl-2 pyrrolidine 49, avec un rendement très satisfaisant (80%).

Bien que les tentatives de séparation du mercurique intermédiaire aient dû être abandonnées en raison de son instabilité, sa structure peut être envisagée à partir de la pyrrolidine obtenue après réduction.



50 49

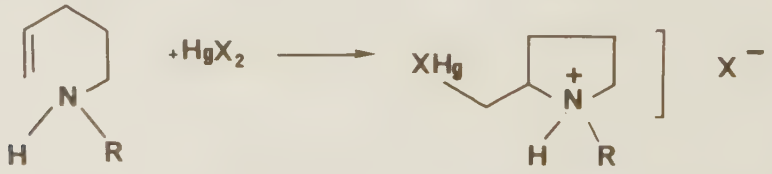
Le cycle à 5 chaînons obtenu, montre que l'attaque de l'atome d'azote se fait sur le carbone 4. Comme le produit est unique, cette attaque suppose la fixation du cation mercurique sur l'atome de carbone terminal.

Afin de déterminer les conditions optima de la cyclisation, nous allons examiner successivement, comme cela l'a déjà été dans le chapitre II, l'influence de la stoechiométrie, du sel mercurique et du solvant.

1°) - *Stoechiométrie de la réaction : Etude de la cyclisation par spectrométrie de RMN.*

Nous avons voulu vérifier si la stoechiométrie établie pour l'aminomercuration intermoléculaire (amine/HgX_2 = 2) est applicable à la réaction de cyclisation, ou si au contraire celle-ci implique une stoechiométrie différente.

La réaction de cyclisation suivie en RMN, montre que la disparition totale de protons éthyléniques a lieu pour un rapport amine/sel mercurique = 1. La formation du mercurique est également confirmée par la modification des autres signaux (apparition d'un proton de type $-\overset{|}{C}-H$, déplacement caractéristique des autres signaux). Ce résultat suppose donc que le proton libéré par la réaction, contrairement aux résultats observés au chapitre II, reste fixé sur l'aminomercurique plutôt que de protoner une molécule d'amine éthylénique n'ayant pas réagi :



- Le même échantillon est ensuite traité par de la soude deutériée (Na + D_2O) de façon à vérifier la stabilité du mercurique en milieu basique, NESMEYANOV (115) ayant signalé l'instabilité des organomercuriques cycliques dans un tel milieu, cependant nécessaire à la démercuration par un hydrure. On ne constate aucune modification du spectre.

Afin de confirmer la cyclisation, l'échantillon est ensuite traité par du borohydrure de sodium : la N-propyl méthyl-2 pyrrolidine est bien caractérisée par CPV.

- Le spectre d'un autre échantillon du même mercurique, enregistré 2 heures après la cyclisation, met en évidence un fort pourcentage de décomposition ; on retrouve les signaux du N-propyl amino-1 pentène-4.

Dans presque tous les cas étudiés ultérieurement, cette décomposition partielle du mercurique a été observée; des essais de cyclisation-réduction, même réalisés à -30°C ou à l'abri de la lumière, ne modifient que peu le pourcentage de décomposition.

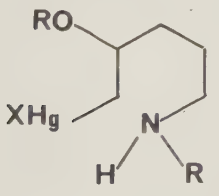
2°) - *Effet du sel mercurique*

La même cyclisation que celle décrite précédemment, réalisée avec le chlorure et l'acétate mercurique, donne des résultats identiques; par contre, dans le cas des amines éthyléniques primaires, il en est différemment, comme nous aurons l'occasion de le souligner ultérieurement.

3°) - *Effet du solvant ; aminomercuration intramoléculaire : assistance anchimérique*

Parmi les solvants envisagés pour cette réaction, notre choix s'est porté en priorité sur les solvants aprotiques , ceci afin d'éviter, comme pour l'aminomercuration intermoléculaire, une réaction d'oxymercuration compétitive. Ainsi, la plupart des cyclisations sont faites dans le THF bon solvant du chlorure mercurique, alors que la plupart des mercuriques cycliques obtenus sont peu solubles dans ce solvant, ce qui présente un double intérêt du point de vue préparatif.

Il semblait cependant intéressant de réaliser ces cyclisations en milieu protique, de façon à voir si la double liaison subit une oxymercuration donnant le produit non cyclique :



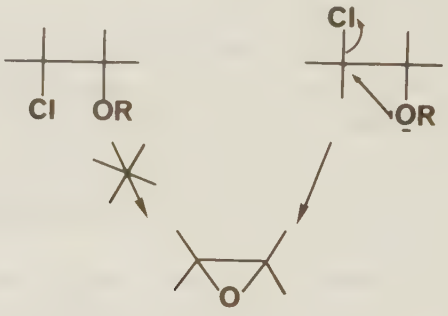
ou si au contraire la cyclisation est la réaction préférentielle. En fait, bien que l'on s'attende à observer une réaction d'oxymercuration plus rapide (cf. chapitre II), la réaction faite dans l'eau, le méthanol ou même l'acide acétique, donne exclusivement le produit de cyclisation intramoléculaire.

La réaction de cyclisation doit donc être considérée comme une mercuration de la double liaison assistée par l'azote : l'accélération de la réaction ainsi produite - ou assistance anchimérique- rendant l'aminomercuration plus rapide. De plus, cette assistance est favorisée dans ce cas, puisqu'on sait qu'elle est maximum lorsque le cycle susceptible de se former comporte 5 chainons, comme cela a été montré dans la solvolyse de chlorhydrines (119).

Le rapprochement de la réaction de cyclisation avec les réactions

assistées, apporte un élément complémentaire : on sait que cette assistance par électrons p ne peut se faire que lorsque les deux groupes concernés sont en conformation anti.

Ainsi le même auteur ISAACS (119) a montré sur des substrats rigides, que seules les chlorhydrines trans pouvaient conduire à des époxydes, contrairement à ce que l'on observe avec les chlorhydrines cis.



Il ressort de ces résultats qu'en ce qui concerne l'aminomercuration intramoléculaire, qui ne peut avoir lieu que par assistance du doublet p de l'azote à la mercuration de la double liaison, *on doit envisager un état de transition dans lequel azote et mercure sont en conformation anti.* Nous reviendrons au prochain chapitre sur ce problème.

Du point de vue préparatif, les cyclisations réalisées dans le THF, le méthanol ou l'eau, donnent des résultats similaires. Par contre, il est normal d'obtenir un faible rendement en produit de cyclisation lorsque celle-ci est faite dans l'acide acétique, la protonation partielle de l'atome anihilant sa nucléophilie.

Le tableau VI, 1 résume nos observations :

TABLEAU VI,1

CYCLISATION DU N-PROPYLAMINO-1 PENTENE-4 PAR LE CHLORURE MERCURIQUE.

RENDEMENT EN PRODUIT DE CYCLISATION

Solvant	THF	H_2O	THF/ H_2O	MeOH	AcOH
Rendement	75	80	85	85	10

Notons que les meilleurs résultats sont observés pour la cyclisation réalisée dans le mélange THF/H_2O, résultat proche de celui obtenu par BROWN (120) dans une étude de solvant en oxymercuration.

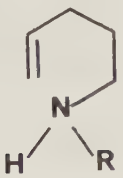
II - EFFETS DES SUBSTITUANTS SUR L'ATOME D'AZOTE

Après avoir déterminé les facteurs de la cyclisation sur un modèle unique, nous avons voulu déterminer les paramètres dus à l'amine elle-même et en premier lieu le rôle des substituants de l'atome d'azote.

Ceux-ci peuvent intervenir par deux facteurs :

- effet de polarité et donc modification de la nucléophilie de l'atome d'azote ;
- effet d'encombrement, l'approche de l'atome d'azote sur la double liaison pouvant être rendue plus ou moins facile suivant son propre environnement.

Notre choix s'est porté sur les substituants suivants :



R : 51 : H ; 52 : CH_3 ; 48 : nPr ; 53 : tBu ; 54 : C_6H_5

La synthèse des produits correspondants est décrite dans la partie expérimentale. Notons qu'un trait commun à l'ensemble de ces produits est l'existence d'une bande de vibration $\rangle$NH très élargie, sauf dans le cas où l'atome d'azote est porteur d'un substituant phényle. Ceci nous a conduit à envisager dans ces molécules une interaction entre le $\rangle$NH et la double liaison, interaction qui implique l'existence d'une conformation repliée, favorable à leur cyclisation.

De telles interactions entre système OH, NH et double liaison ou système aromatique ont été récemment rapportées [121, 122] et se traduisent, comme dans le cas que nous observons , par un élargissement très important de la bande de vibration $\rangle$N - H.

L'étude de la cyclisation de ces différentes molécules permet d'obtenir un certain nombre d'informations complémentaires sur cette réaction. Les résultats observés sont portés dans le tableau VI, 2.

TABLEAU VI, 2

RENDEMENTS EN HETEROCYCLES OBTENUS DANS LA CYCLISATION D'AMINO-1 PENTENES-4 DIVERSEMENT SUBSTITUES SUR L'AZOTE (CHLORURE MERCURIQUE DANS LE THF)

R	H	CH_3	nPr	tBu	C_6H_5
Rdt.	+ 20 + 70	50	75	60	0

(+) résultats obtenus successivement avec le chlorure et l'acétate mercurique.

1°) - l'ensemble des cinq premiers résultats semble montrer qu'il y a compensation entre l'augmentation de la nucléophilie de l'atome d'azote par le substituant, et l'encombrement de celui-ci : le faible écart observé par exemple entre R = H et R = tBu, doit correspondre à la fois à l'effet donneur du groupe tertiobutyle et au moindre encombrement de l'hydrogène.

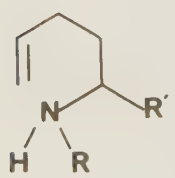
2°)- par contre la diminution de la densité électronique de l'azote, dans le cas où le doublet est conjugué, empêche la réaction de cyclisation ; nous verrons ultérieurement que ceci n'est pas général, en particulier lorsque cet effet est compensé par une conformation de la molécule très favorable à sa cyclisation.

3°) - dans le cas d'amine primaire (R = H) nous constatons que la cyclisation ne donne de résultat satisfaisant qu'avec l'acétate mercurique ; nous avons vu (cf. partie expérimentale) que ceci est dû à la trop grande stabilité du sel formé entre l'azote (dans ce cas très basique) et le chlorure mercurique (cf. chap. II).

III - EFFETS DES SUBSTITUTIONS SUR LA CHAINE CARBONEE

Après avoir étudié le principe de l'hétérocyclisation, puis déterminé l'effet des substituants de l'azote, il est intéressant d'introduire des modifications dans la chaine carbonée, ceci dans plusieurs perspectives :

- une substitution dans la partie saturée de la chaine étant susceptible d'influer sur la conformation de l'amine éthylénique, et donc de modifier son aptitude à la cyclisation, nous avons tout d'abord réalisé un modèle du type :

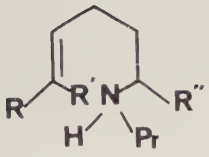


qui avait de plus l'avantage de nous permettre d'observer une éventuelle induction asymétrique ;

- d'autre part, l'hétérocyclisation répondant aux caractéristiques d'une réaction ionique, une inversion totale ou partielle de polarisation de la double liaison peut modifier le type d'hétérocycle obtenu ;

- enfin, l'hétérocyclisation réalisée à partir d'une double liaison de configuration unique, peut éventuellement permettre de déterminer les modes d'attaque de l'azote et du cation mercurique sur la double liaison.

Ces différents points sont étudiés à partir des molécules suivantes :



55 R = R' = H
R'' = CH_3

56 R = CH_3
R' = H = R''

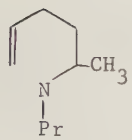
57 R = C_2H_5
R' = R'' = H

58 R = H = R''
R' = C_6H_5

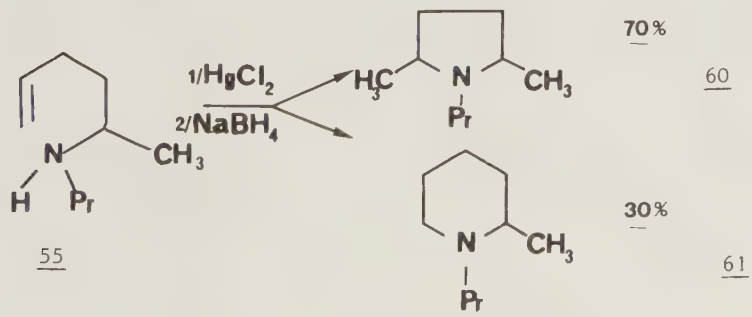
59 R = R' = CH_3
R'' = CH_3

Hétérocyclisation du N-propyl méthyl-2 amino-1 pentène-4 55

Ce produit est obtenu à partir de la pentène-4 one-2 commerciale (FLUKA) par l'intermédiaire de l'imine, hydrogénée ensuite par le borohydrure de sodium dans l'alcool.



L'hétérocyclisation de cette amine, suivant la méthode habituelle, a montré que l'introduction d'un substituant méthyle sur la chaine latérale modifie les résultats par rapport à ceux obtenus avec le N-propyl amino-1 pentène-4 En effet alors que dans le cas de 48 le produit de cyclisation après réduction est unique, la cyclisation puis réduction de l'amine méthylée 55 conduit à un mélange de deux isomères cycliques à 5 et 6 chainons , la forme pyrrolidine étant prédominante.



55 60 61

Un tel résultat, à rapprocher de ceux observés au chapitre précédent, doit inciter à déterminer la structure du mercurique intermédiaire qui, dans le cas de telles molécules, est soit unique, soit multiple, ainsi que nous le verrons plus loin.

Structure du mercurique intermédiaire

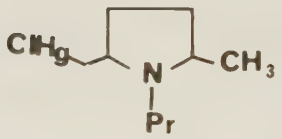
Le spectre de résonance magnétique nucléaire permet tout d'abord de déterminer le pourcentage de cylisation (90% : détermination basée sur l'intégration des protons éthyléniques). Etudié plus particulièrement dans la zone des méthyles, le spectre montre la présente de deux doublets correspondants au CH_3 fixé sur l'atome de carbone situé en α de l'azote.
Les spectres obtenus dans plusieurs solvants et après décomposition partielle du mercurique, montrent qu'il n'existe que ces deux doublets (figure VI,1).

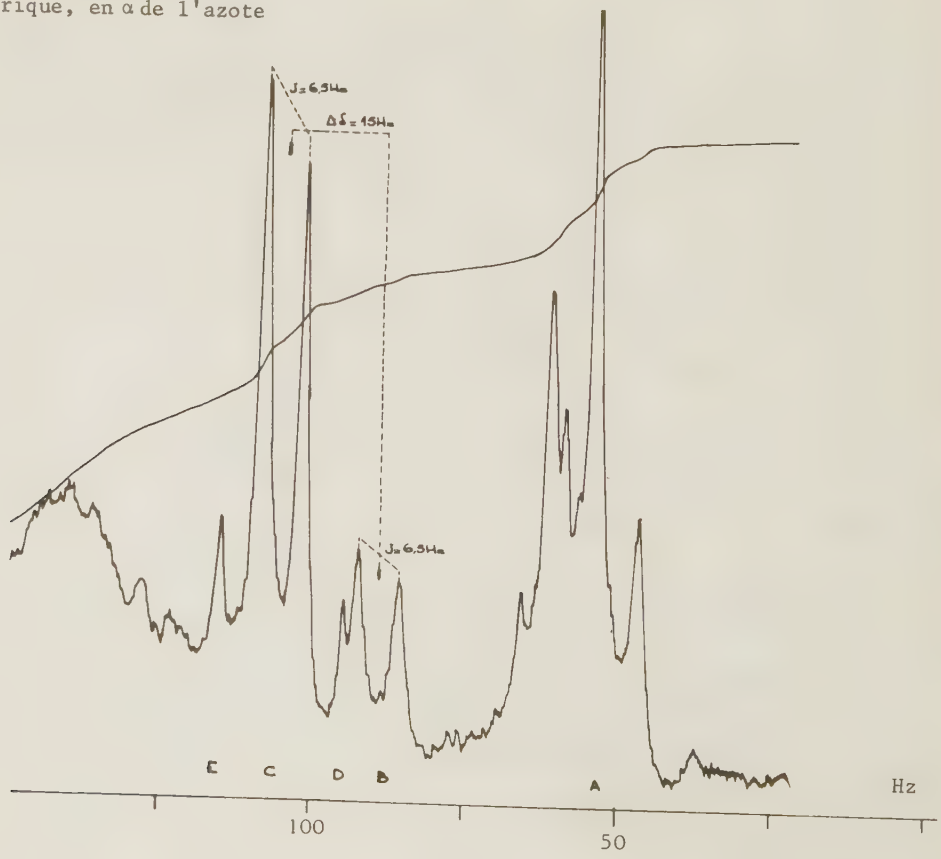
$\Delta\delta$ (pyridine) = 15 Hz

J = 6,5 Hz

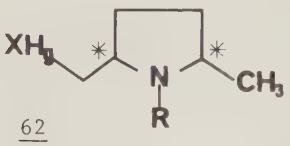
FIGURE VI.1

Spectre RMN du mercurique (100 MHz, solvant pyridine, référence TMS)
A : signaux méthyle de la chaine N-Pr
B et C : doublets méthyle du mercurique, en α de l'azote

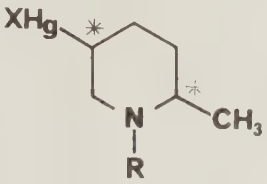




Ceci permet donc d'établir l'existence d'un seul mercurique existant sous deux formes diastéréoisomères puisque chaque mercurique unique (à 5 ou à 6 chainons) est susceptible d'exister sous ces deux formes. Inversement, la présence de deux cycles donnerait 4 doublets.



62



63

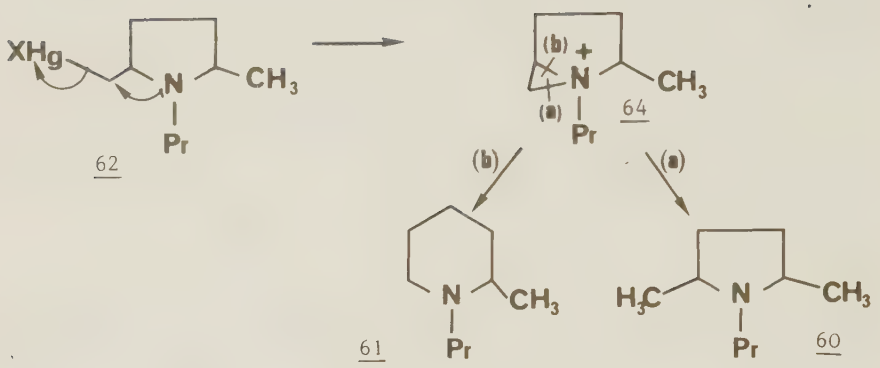
Il est intéressant de noter la différence très nette entre les proportions de ces deux diastéréoisomères, différence déterminée approximativement à partir de la courbe d'intégration : 75% et 25%.
Le centre d'asymétrie en α de l'azote dans l'amine éthylénique, induit la formation préférentielle de l'un des deux diastéréoisomères.
Par contre le spectre ne permet pas de se prononcer entre les deux cycles possibles, l'utilisation des satellites du mercure ne pouvant être faite en raison de la dispersion du signal $\diagup\!\!\diagdown CH$.

Réduction du mercurique

C'est seulement l'étude de la réduction du mercurique qui permet de confirmer sa structure : il s'agit du mercurique à 5 chainons. En effet le mercurique étant unique, l'un des deux produits obtenus après réduction est le résultat d'une transposition, déjà étudiée, par aziridinium (cf. chap. V).

En modifiant les conditions de réduction (température et agent réducteur) de manière à réduire au maximum la transposition, on constate que le produit prédominant correspond à la forme pyrrolidine. Le mercurique est donc un cycle à 5 chainons qui, lors de sa réduction, subit la réaction dont le schéma est porté à la page 116.

Bien que de conformation tendue, cet intermédiaire aziridinium bi-ponté doit être envisagé : de tels intermédiaires ont d'ailleurs été isolés sous forme de sels d'anion peu nucléophiles (123).



Ainsi l'introduction d'un substituant sur la chaine latérale, suffit à modifier le processus global de l'hétérocyclisation - réduction. Cependant cette substitution ne modifie pas le mode d'attaque par l'azote du mercurinium. Par contre, la réduction est plus complexe, puisqu'il apparait dans ce cas une transposition due à l'intermédiaire aziridinium déjà étudié.

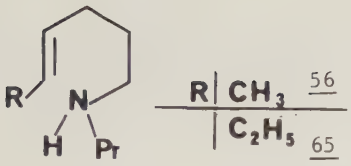
Le même intermédiaire étant également possible dans la réduction du mercurique obtenu à partir du N-propyl amino-1 pentène-4, il faut envisager dans ce cas, pour expliquer la présence d'un seul produit : soit l'ouverture unique, soit une réduction très rapide empêchant la formation de l'aziridinium.

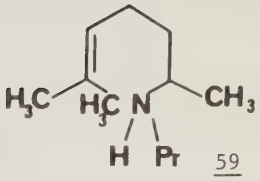
IV - INFLUENCE DES SUBSTITUTIONS SUR LA DOUBLE LIAISON

L'introduction de substituants sur la double liaison a été abordée dans le but :

- de modifier sa polarisation, et donc éventuellement le résultat de l'hétérocyclisation ;
- de déterminer la stéréosélectivité de la réaction, en utilisant des molécules dont les doubles liaisons ne peuvent exister que dans une seule configuration.

Ces différents points sont étudiés sur les modèles :





Bien qu'apparemment similaires, les molécules 56 et 65 ont donné des résultats différents. Dans les deux cas cependant, l'effet électronique du substituant peut modifier la polarisation de la double liaison par rapport à celle existant dans les molécules précédemment étudiées, et rendre ainsi possible un mode d'attaque différent du cation mercurique et de l'azote.

Dans le cas de la molécule 58, l'effet donneur d'électrons dû au phényle est encore plus marqué et rend possible une attaque inversée de celle précédemment observée c'est-à-dire, dans ce cas, la formation d'un mercurique cyclique à 6 chainons.

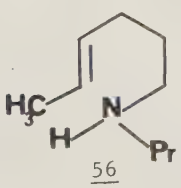
Il en est de même dans le composé 59 où la présence de deux substituants méthyle sur l'atome de carbone terminal doit également inverser la polarisation de la double liaison.

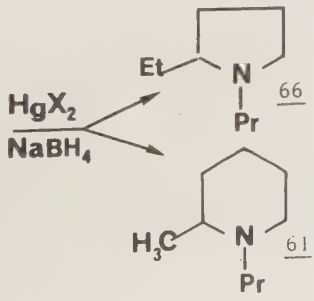
En fait, on peut prévoir que les possibilités de cyclisation à 5 ou 6 chainons dépendront de plusieurs facteurs :

- la polarisation de la double liaison ;
- les particularités liées à l'hétérocyclisation en tant que réaction assistée (possibilités d'approche dans l'espace de la double liaison et de l'atome d'azote, substituants de la chaine) ;
- la tension-ou la stabilité- du cycle formé.

1 - Amines éthyléniques 56 et 65 monoalkylées en fin de chaine

La réaction hétérocyclisation-réduction suivant le schéma invoqué précédemment, conduit dans ce cas au mélange des deux cycles à 5 et 6 chainons, la forme à 5 chainons étant prédominante .



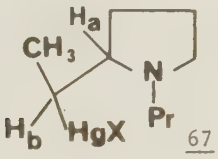


70%

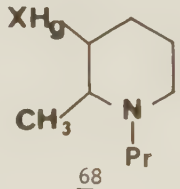
30%

Structure du mercurique intermédiaire

L'étude en spectrographie de résonance magnétique nucléaire du mercurique intermédiaire, rendue nécessaire par un tel résultat, amène à un certain nombre d'informations intéressantes, les deux structures possibles pour l'aminomercurique étant les suivantes :



67



68

a) - l'étude du spectre dans la zone des méthyles montre qu'il n'existe qu'un seul mercurique : on n'observe qu'un seul doublet correspondant au $\diagdown$CH-CH_3 (Fig. n° VI, 2 et 3).

Figure VI 2

spectre général du mercurique 67
(100 Mhz, solvant C_6D_6, référence TMS)
A: signaux des protons du N-propyle
B: doublet des protons méthyle de la chaine latérale
C: protons éthyléniques de l'amine non cyclisée.

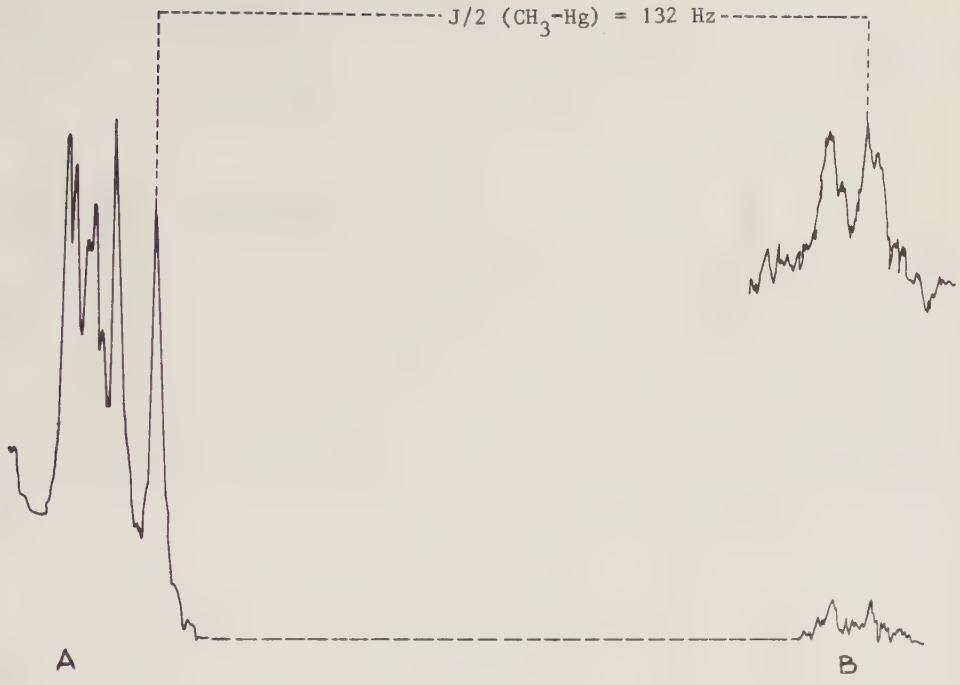
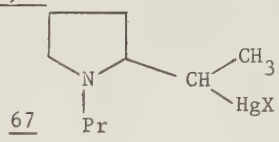


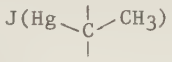
FIGURE VI,3

Spectre de RMN du mercurique
(100 MHz, solvant pyridine
référence TMS)



67

A : doublet méthyle chaine latéral
B : pic satellite de ce doublet



b) - le choix entre les deux formes a pu être fait par l'utilisation des satellites du mercure : en effet, dans la forme 67 trois liaisons séparent les protons du CH_3 et l'atome de mercure, alors que ces atomes sont séparés par 4 liaisons dans le cas de la forme 68 Or l'étude systématique des couplages J(Hg-H) faite par KIEFER et WATERS (15, 16) sur les couplages longue distance (J^4 de l'ordre de 15 à 45 Hz) d'une part, et les valeurs que nous observons généralement pour des J^2 ou J^3 (de l'ordre de 230 à 280 Hz) d'autre

part, permettent d'assigner sans ambiguité la structure 67 au mercurique, puisque la valeur observée ici $J(Hg-CH_3)$ = 264 Hz est tout à fait compatible avec cette structure (Fig. VI, 3).

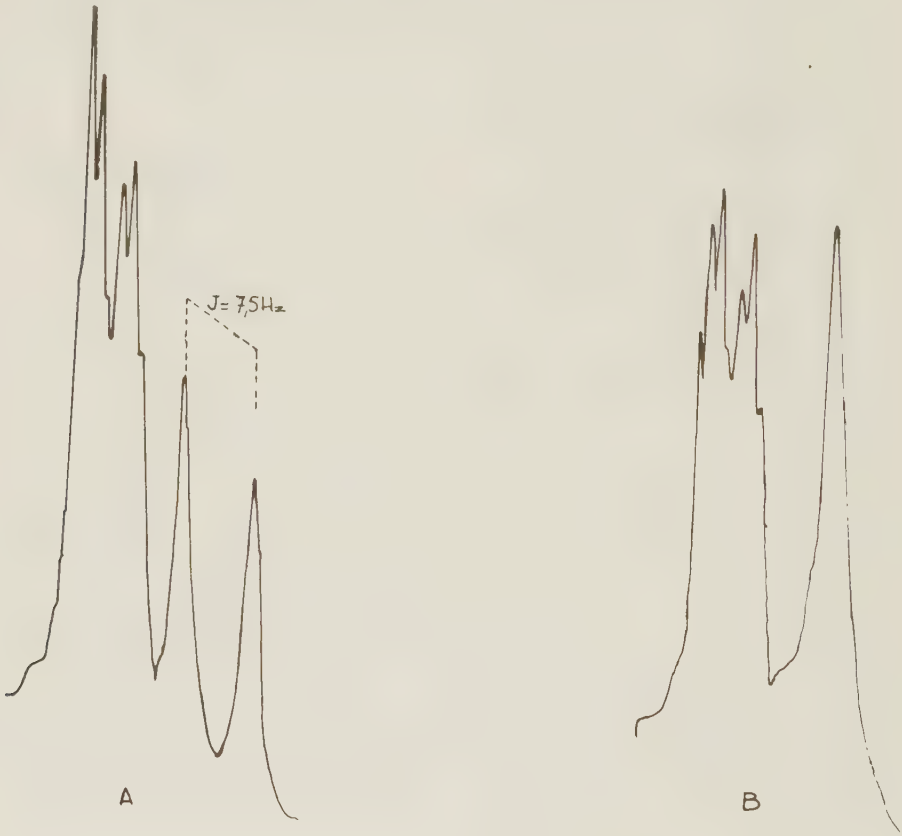


Figure VI,4.

Spectre RMN du mercurique 67
(100 Mhz, solvant pyridine, référence TMS)

Doublet méthyle de la chaîne latérale
J=7,5Hz

A: sans irradiation
B: réduit en singulet par irradiation du proton H_b

c) - l'interprétation complète du spectre permet de repèrer la position du proton Hb dont l'irradiation simplifie l'allure du signal méthyle, qui apparait alors sous forme de singulet (spectre : VI, 4).
Ainsi l'hétérocyclisation d'une amine éthylénique de configuration unique conduit à un seul produit parmi les deux couples de diastéréoisomères : l'hétérocyclisation est donc une réaction stéréospécifique.

Ce résultat sera confirmé par l'étude des autres molécules.

Réduction de l'aminomercurique

L'ensemble de la réaction cyclisation - réduction de l'amine éthylénique conduit donc, par l'intermédiaire d'un mercurique à 5 chaînons, à deux hétérocycles,et ce par le même processus que celui précédemment invoqué.

Il a été tout à fait surprenant d'obtenir un résultat différent avec le composé 65 : le seul remplacement d'un éthyle par un méthyle - fortuit, le produit nous ayant été aimablement fourni - conduit à un produit unique : le cycle à 5 chaînons. Il semble donc que l'aziridinium intermédiaire formé au cours de la réduction, soit très sensible aux effets de substitution.

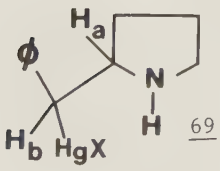
2° - *Amine éthylénique monoarylée en fin de chaine 58*

Contrairement à ce que l'on pourrait supposer du point de vue de la polarisation de la double liaison, l'amino-1 phényl-5 pentène-4 conduit à un hétérocycle mercuré à 5 chaînons.

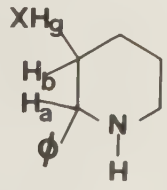
L'attaque du doublet de l'azote se faisant sur le carbone 4 malgré l'apport d'électrons dû au phényle, il semble dans ce cas que la géométrie du cycle soit prédominante sur la polarisation de la double liaison : ceci confirme l'effet d'assistance anchimérique discuté précédemment, responsable de la formation préférentielle du cycle à 5 chaînons.

Structure du mercurique intermédiaire.

Les deux structures envisageables à priori sont les suivantes:



69



70

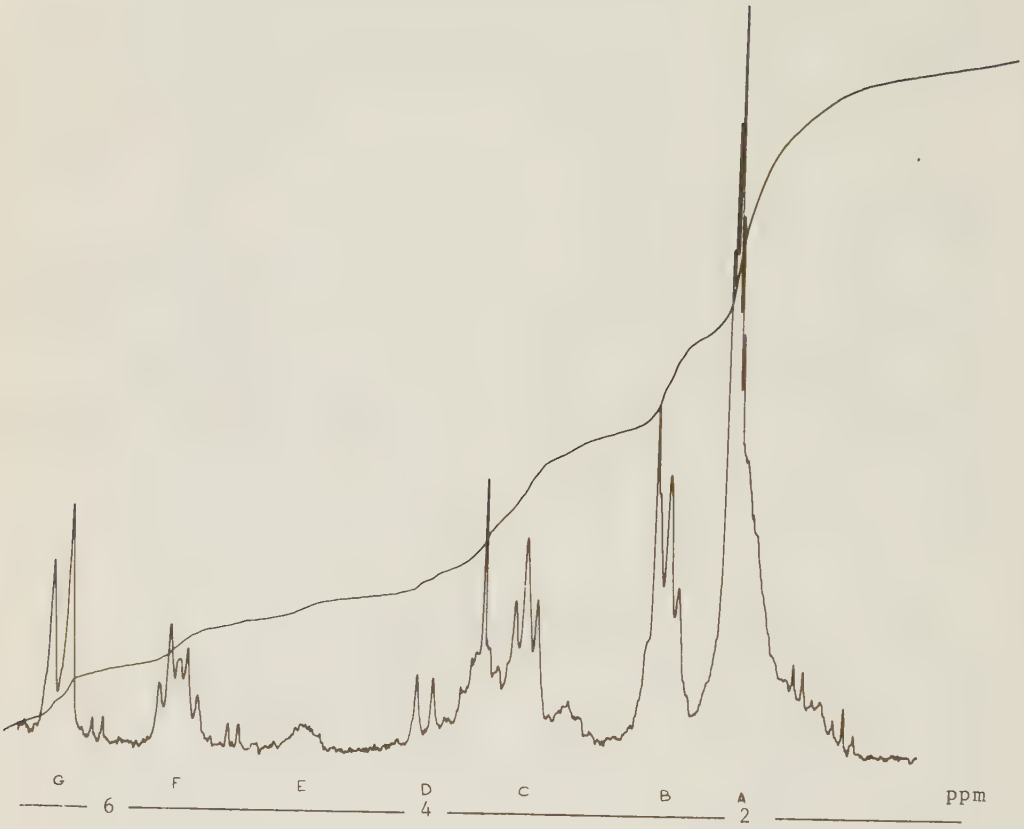
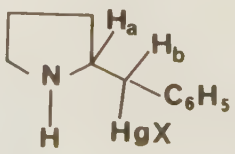


FIGURE VI,5

Spectre RMN du mercurique 69
(100 MHz, solvant pyridine,
référence TMS)

A,B,C: signaux des protons CH_2
D: signal du proton H_b
E: signal du NH
F: signal du proton H_a
G: signaux des protons de l'amine non cyclisée



L'attribution de la structure 69 au mercurique,par spectrométrie de RMN (fig. VI 5 et 6), est basée sur l'allure du proton le plus déblindé dont la complexité,résolue par double irradiation, doit être très différente suivant qu'il s'agit de 69 ou de 70 ; multiplet pour 69 ,doublet pour 70. Inversement le proton Hb à champ fort est simple dans le cas de 69, plus complexe dans le cas de 70 puisque couplant avec H_a et le CH_2 en α .

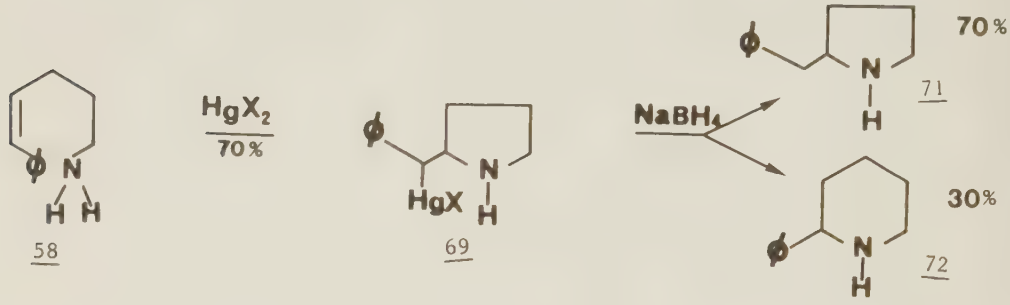
FIGURE VI,6

Spectre RMN du mercurique 69 (100 MHz, solvant pyridine, référence TMS)

(signaux des protons H_a et H_b)

Réduction du mercurique

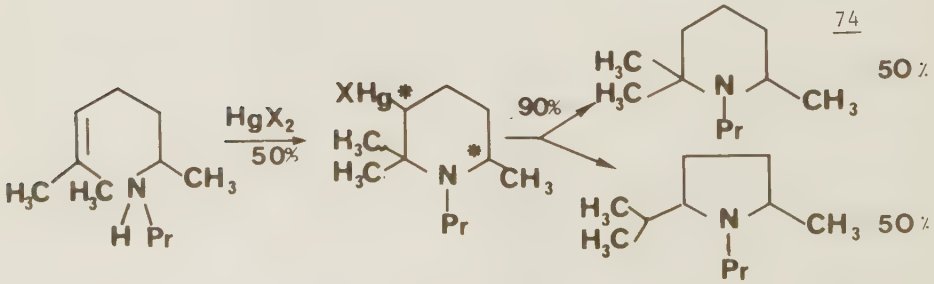
La réduction de ce mercurique conduit à un mélange de deux isomères : l'ensemble du processus de cyclisation - réduction peut donc être schématisé dans le cas du composé 58 comme suit :



58 69 71 72

3°) - *Amine dialkylée en fin de chaine,* 59

Le processus suivi peut être schématisé ainsi :



59 73 74 75

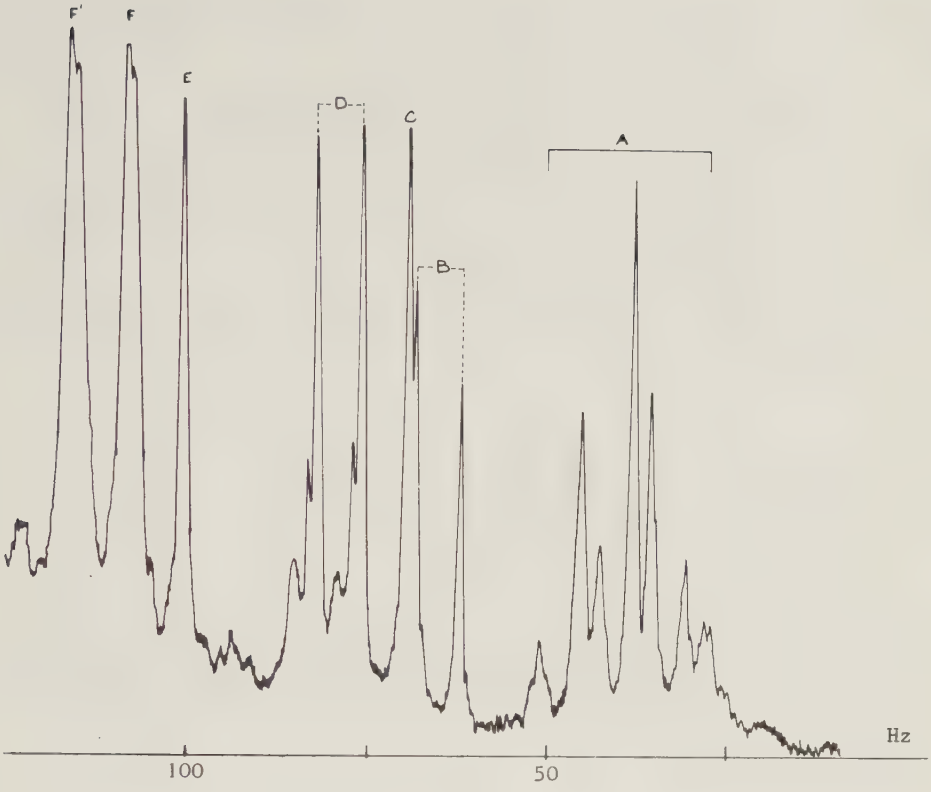
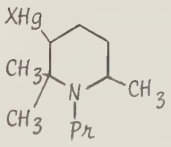


FIGURE VI,7

Spectre du merccurique (100 MHz, solvant pyridine, référence TMS)

Zone des signaux méthyle



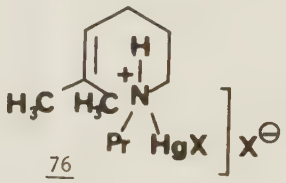
Structure du mercurique intermédiaire

L'étude du mercurique en RMN permet en premier lieu de déterminer le pourcentage de cyclisation (basé sur l'intégration des protons éthyléniques). D'autre part, l'étude de la décomposition du produit, également suivie en RMN, montre que le doublet méthyle à champ fort est unique (signal B, Fig. VI, 7) ; en partant de la région à champ fort, une première série de 6 signaux (A) correspond aux CH_3 de type propyle, le triplet élargi correspondant au mercurique, l'autre à l'amine éthylénique non cyclisée. Le doublet B correspond au CH_3 du mercurique, situé en α de l'atome d'azote, les autres

signaux du mercurique (les deux CH_3 géminaux) étant respectivement C et E. Les signaux F et F' correspondent aux signaux des protons des méthyles géminés de l'amine éthylénique non cyclisée.

Le doublet dédoublé D n'appartient pas à un autre mercurique : en effet en décomposant le mercurique par chauffage, on constate que le doublet D se déplace vers les champs forts (fig. VI, 8). Si on accélère la démercuration par action d'un hydrure, le doublet se trouve au même déplacement chimique que celui qu'il a dans l'amine éthylénique.

Ce doublet correspond en fait au complexe formé entre sel mercurique et amine non cyclisée :



76

La démercuration par un hydrure (comme l'effet de chauffage) détruit ce complexe, d'où le déplacement du doublet observé : le mercurique est donc unique.

De plus il est nécessaire de faire trois remarques complémentaires relatives à sa structure.

(1) il est à priori surprenant que le doublet du mercurique qui doit exister sous deux formes diastéréoisomères soit unique, alors que celui attribué au complexe est dédoublé.

La cyclisation conduit en fait aux deux mercuriques diastéréoisomères, mais il est possible que le méthyle situé en α de l'atome d'azote, soit préférentiellement en position équatoriale en raison de l'interaction qu'il aurait en position axiale avec l'un des deux gem-diméthyles. Chacun de ces deux équilibres est déplacé vers la droite, le groupement mercure n'ayant qu'une faible préférence pour la position équatoriale (124).

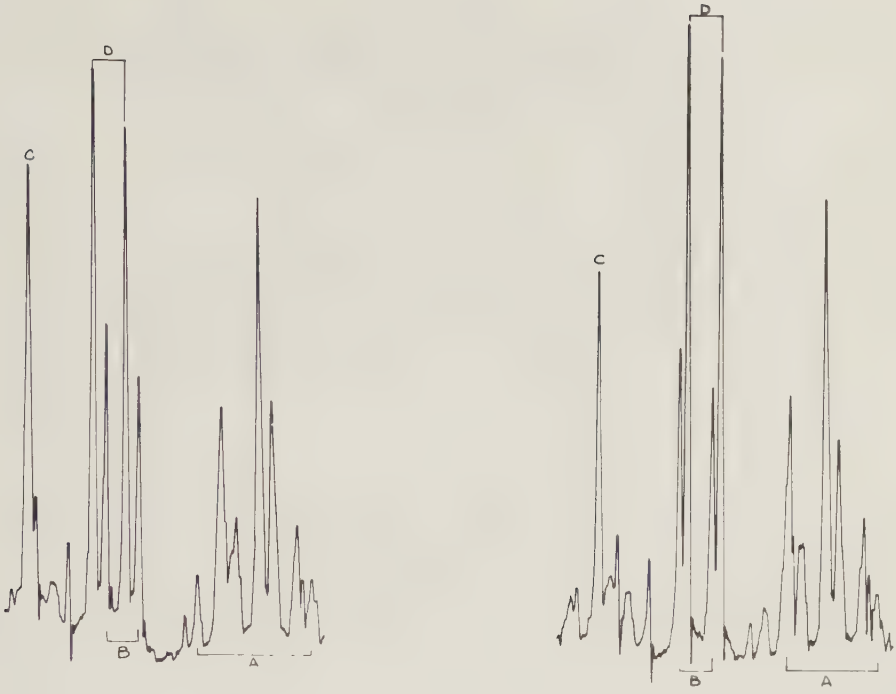


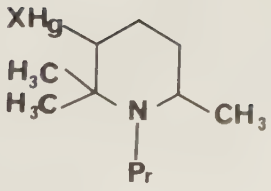
FIGURE VI,8

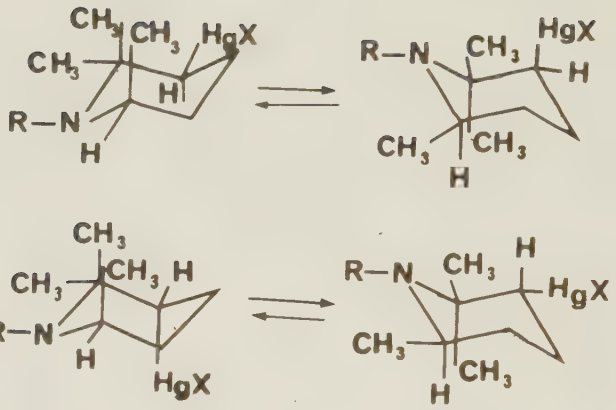
Spectre RMN du mercurique (100 MHz, solvant pyridine, référence TMS)

Zone des signaux méthyle

A: doublet méthyle du mercurique

D: doublet méthyle du complexe amine sel mercurique

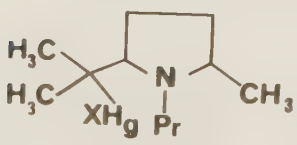




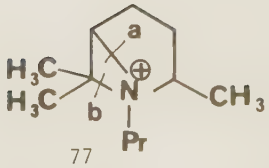
Dans ces conditions, la mise en évidence des deux diastéréoisomères ne pourrait être faite que sur l'hydrogène géminé au mercure.

Par contre, le complexe amine-sel mercurique peut exister sous deux formes diastéréoisomères, l'azote sous forme d'ammonium devenant deuxième centre chiral.

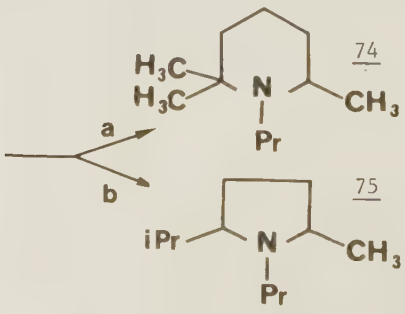
(2) L'attribution de la conformation cyclique à 6 chaînons pour le mercurique est basée d'une part sur l'absence de satellites du méthyle qui seraient à coup sûr visibles dans le cas de :



le signal méthyle étant intense, et d'autre part sur l'abondance relative de l'isomère pipéridinique dans les produits de réduction. Dans ce cas le passage en cycle à 5 chaînons implique une régression de cycle que permet l'intermédiaire déjà invoqué :



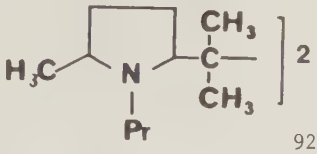
77



74

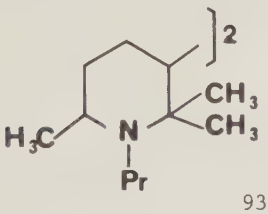
75

(3) - Notons enfin, qu'en plus de ces produits, le dimère formé par la jonction des deux radicaux :



92

est isolé lors de la réduction partiellement radicalaire. Son isomère :



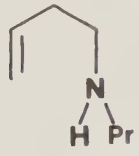
93

(probable d'après la chromatographie en phase gazeuse du mélange réactionnel) n'a pas été séparé.

V - MODIFICATION DE LA LONGUEUR DE LA CHAINE CARBONEE

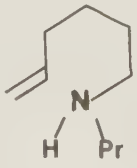
Ayant déterminé un certain nombre de caractéristiques de la réaction d'hétérocyclisation, il nous a paru intéressant de voir l'effet d'une modification de la longueur de la chaîne carbonée de l'amine éthylénique, afin de mieux déterminer les possibilités de cette réaction.

Deux amines éthyléniques ont été utilisées pour étudier ce problème :



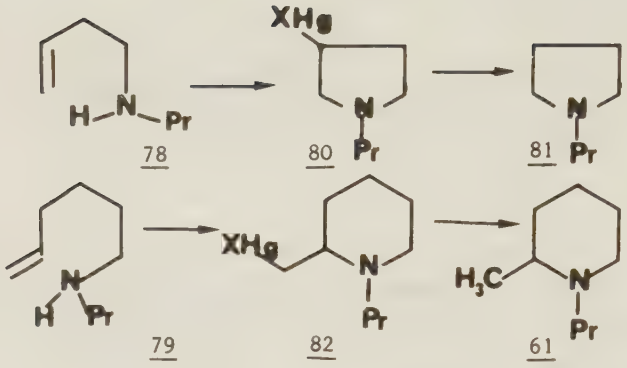
Le N-propylamino-1 butène-3
78

et le N-propyl amino-1 hexène-5 79



Dans le premier cas les caractéristiques de la réaction vues précédemment laissent supposer une cyclisation en azétidine mercurée ; dans le second cas on peut envisager, en particulier au stade de la réduction, un cycle à 7 chaînons. On sait cependant que la tension de tels cycles rend leur synthèse délicate, puisque celle-ci se fait essentiellement par voie photochimique.

La réaction d'hétérocyclisation-réduction réalisée avec ces deux molécules, montre en fait que le facteur tension de cycle est, dans ces deux cas, prédominant sur la polarisation de la double liaison. On obtient respectivement les cycles à 5 et à 6 chaînons, le produit de chaque réduction étant unique :

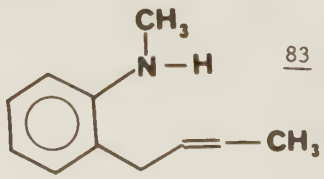


Les produits de ces deux réactions sont identifiés sans ambiguité par leurs spectres de RMN et de masse.

VI - EXTENSION DE LA REACTION A QUELQUES CAS PARTICULIERS

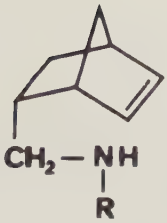
Dans le but de déterminer les possibilités de généralisation de cette hétérocyclisation, celle-ci a été appliquée à trois autres types de composés, chacun d'eux offrant des particularités intéressantes.

- tout d'abord le N-phényl amino-1 pentène-4 n'ayant pas donné de réaction de cyclisation, nous avons cherché à voir s'il était possible de compenser la faible nucléophilie de l'azote, probablement responsable de l'échec observé, en utilisant un modèle dans lequel la conformation serait plus favorable à la cyclisation. Nous avons utilisé pour cela l'aniline substituée suivante :



83

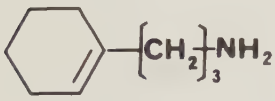
Cette même idée de conformation favorable à la cyclisation nous a également incité à étudier la molécule :



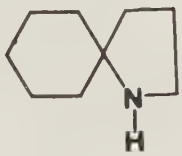
37

Ce type de molécule pose en effet un problème intéressant, puisqu'on sait que l'oxymercuration de l'alcool ou de l'acide correspondant a conduit à des résultats discutés entre cis et trans addition (95, 125, 126).

Enfin l'hétérocyclisation appliquée à des modèles du type



était susceptible de conduire à des jonctions spiro :



84

le blocage du cyclohexyle par un substituant tertiobutyle rendant même possiblesdifférents modes de cyclisations. PASTO et GONTARZ ont en effet montré récemment que dans l'oxymercuration de cyclohexènes substitués, l'état de torsion du mercurinium conduit à des conformations préférentielles (126).

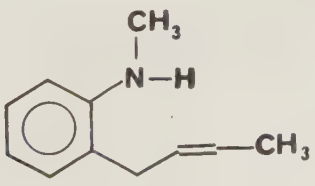
1°) - *Cyclisation d'anilines ortho substituées*

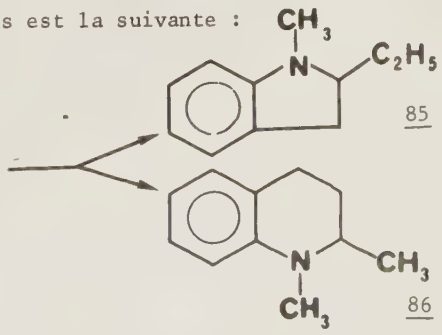
Le produit 83 est obtenu par transposition de la N-méthyl N-(*sec* - butène-2yl)aniline suivant la méthode décrite par M. RIVIERE (127).

Contrairement à ce qui a été précédemment observé avec des amines éthyléniques phényl substituées, ce produit donne très facilement la réaction d'hétérocyclisation, confirmant l'hypothèse de l'effet de conformation.

La cyclisation de l'ortho(butène-2 yl) N-méthyl aniline est étudiéede façon détaillée, en raison de l'intérêt que présente cette molécule pour la suite de notre travail (cf. chap. VII).

La réaction globale que nous observons est la suivante :





85

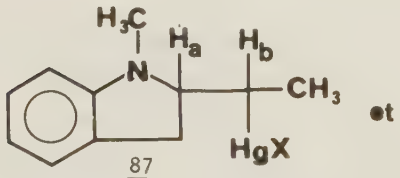
86

Nous avons dans ce cas étudié la structure du mercurique intermédiaire et observé un fait nouveau :

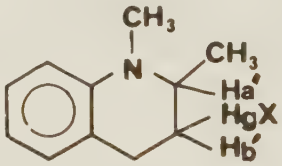
L'hétérocyclisation de cette amine conduit à deux mercuriques cycliques : l'un à 5 chaînons, l'autre à 6. Nous avons même observé que suivant le sel mercurique (acétate ou chlorure) et le solvant utilisé (en raison d'effets de solvant en RMN) les pourcentages des deux cycles étaient totalement modifiés.

Structures des mercuriques intermédiaires

Les structures suivantes ont pu être attribuées aux mercuriques :



87 et



88

L'existence des deux formes 87 et 88 est tout d'abord mise en évidence par celle de deux doublets méthyles, qui ne peuvent correspondre aux deux diastéréoisomères d'un même mercurique puisque, comme nous l'avons montré, la réaction est stéréospécifique (fig. VI, 9 et 10). L'attribution des signaux de ce spectre est la suivante :

A - doublet méthyle du cycle à 6 chaînons : 87

B - doublet méthyle du cycle à 5 chaînons : 88

Ces attributions ayant été faites après double irradiation du proton avec lequel est couplé chacun des signaux méthyles, respectivement Ha' et Hb :

C - signal méthyle de l'amine éthylénique non cyclisée

D - signal méthyle du substituant lié au mercure ($OCOCH_3$)

E - zone des signaux $\diagdown N-CH_3$: 3 signaux, amine non cyclisée et $\diagdown N-CH_3$ des deux mercuriques.

F et G - signaux CH_2 et CH en α de l'azote

H : protons éthyléniques de l'amine non cyclisée.

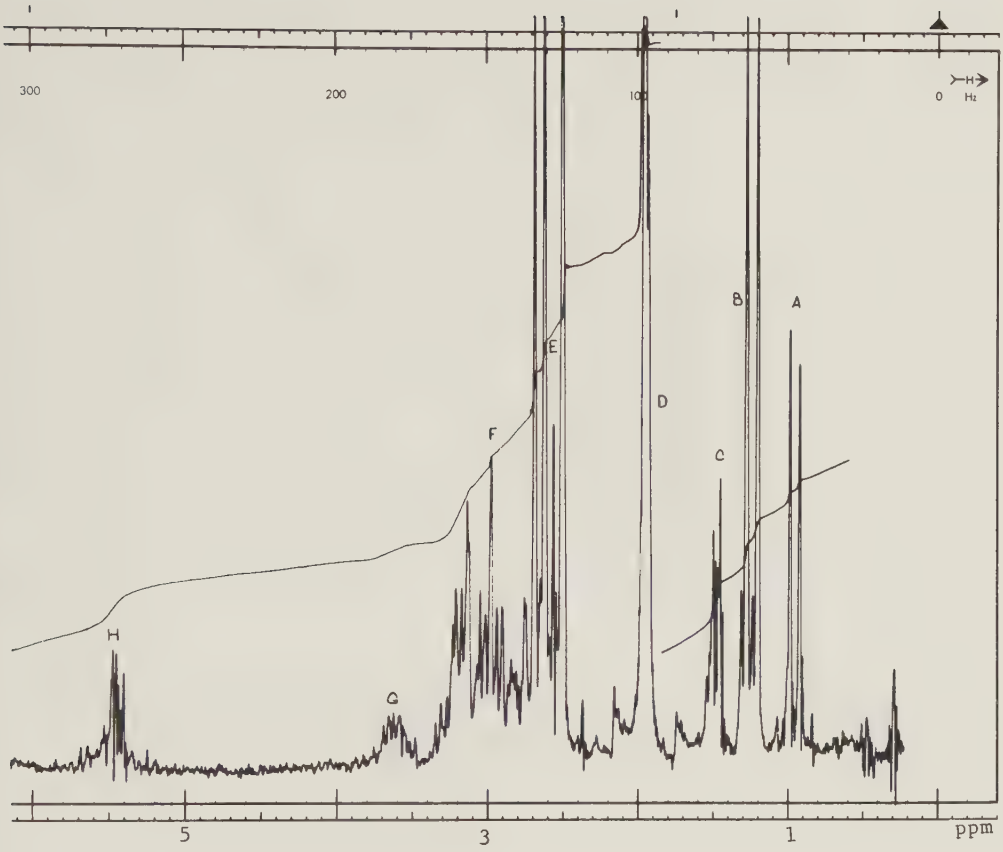
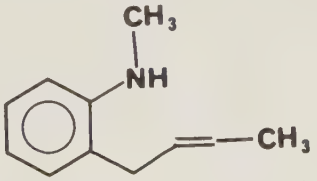


Figure VI,9

Spectre RMN des mercuriques obtenus par cyclisation de



(100MHz, solvant pyridine, référence TMS)

(Interprétation p.132)

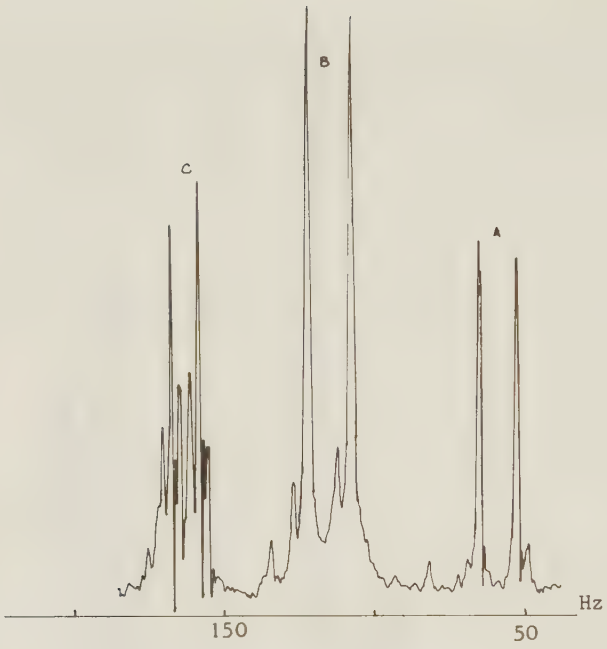


FIGURE VI,10. Spectre RMN des mercuriques 87 et 88
Région des signaux méthyle:
A : méthyle du mercurique 87
B : méthyle du mercurique 88
C : méthyle de l'amine non cyclisée

Les satellites du mercure permettent d'ailleurs de confirmer ces attributions, puisque les deux types de couplage $J^3(CH_3\text{-}Hg)$ = 272 Hz pour 87 et $J^4(CH_3\text{-}Hg)$ = 19 Hz pour 88 sont observés (fig. VI, 11).

D'autre part, la courbe d'intégration des signaux méthyles permet de déterminer les variations des proportions des cycles à 5 et 6 chaînons suivant les conditions.

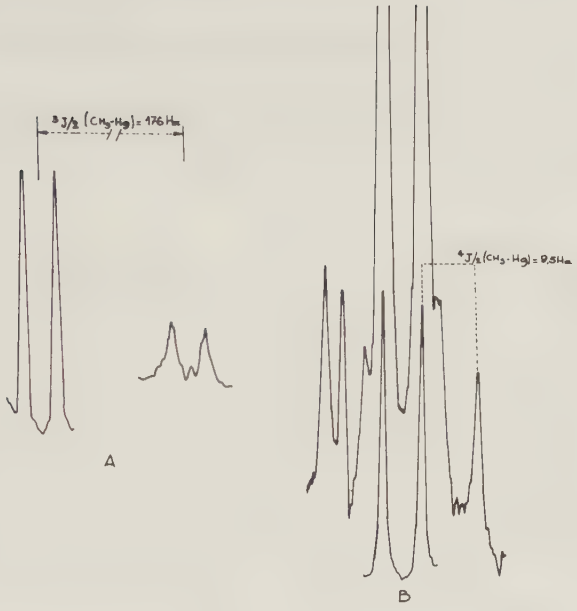


FIGURE VI,11

Signaux satellites des protons méthyle des mercuriques 87 et 88

(100MHz, solvant CD_3COCD_3, référence TMS)

A : 6 chaînons
B : 5 chaînons

Les résultats sont les suivants :

Sel mercurique	Solvant	% cycle à 5	% cycle à 6	Rdt. global de la cyclisation
$Hg(OAc)_2$	pyridine	71	29	71
	H_2O	32	68	58
$HgCl_2$	acétone	14	86	60
	H_2O	55	45	67

Le rendement global de la cyclisation reste du même ordre de grandeur 70% ; nous avons par ailleurs constaté que le rapport : $\frac{\text{cycle à 6}}{\text{cycle à 5}}$ ne variait pas au cours du temps.

Ces résultats montrent les possibilités d'application de cette réaction, qui peut conduire préférentiellement à l'une ou l'autre forme suivant les conditions employées. Il est probable que les écarts observés soient à relier à l'encombrement du cation HgX^+ et à son état de solvatation, un cation volumineux (HgOAc) ou très solvaté (pyridine) attaquant préférentiellement le carbone le moins encombré du système éthylénique, et donc favorisant la formation de cycle à 5.

Réduction des mercuriques

Nous avons enfin suivi sur ce modèle les variations du rapport cycle à 5/ cycle à 6 entre le stade mercurique et le produit de la réduction, puisque nous avions dans ce cas la possibilité de préciser l'effet de l'isomérisation observée au cours de la réduction.
La réduction d'un mercurique préparé par action de l'acétate mercurique sur l'amine éthylénique en milieu aqueux montre, que dans ce cas l'isomérisation est nulle ou peu importante puisque ce rapport passe de 32/68 à 35/65. Par contre l'addition de THF au milieu réactionnel, au stade de la réduction, fait passer ce rapport à la valeur 69/31.

Ainsi l'hétérocyclisation de ce type de molécules permet de compléter nos connaissances sur cette réaction : elle ouvre une voie de synthèse nouvelle en série indolique, ainsi que pour l'obtention de cycle du type quinoléine dont les méthodes de préparation sont délicates. De plus, en modifiant les conditions de la réaction, l'un ou l'autre hétérocycle azoté peut être obtenu de façon prépondérante.

2°) - *Etude de l'hétérocyclisation de système norbornényle*

L'hétérocyclisation quantitative de cette molécule éthylénique, confirme l'effet de conformation favorable à la cyclisation invoqué précédemment. Le mercurique intermédiaire étudié au chapitre IV a la structure trans :

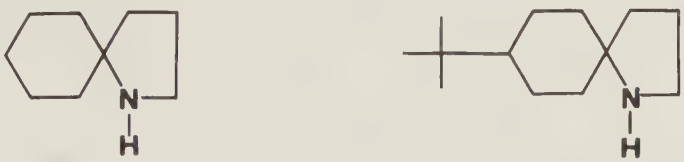
résultat obtenu par l'étude en RMN du signal du proton H_6 géminé à l'atome d'azote, ainsi que par celle de son satellite : la réduction de ce mercurique donne l'amine correspondante, produit unique.

3°) - Synthèses d'hétérocycle à jonction spiro

La réaction d'hétérocyclisation a été également appliquée aux deux molécules suivantes :

Alors que la double liaison du type cyclohexénique ne réagit que difficilement en aminomercuration intramoléculaire, la réaction de cyclisation par contre, se fait facilement, même dans le cas du cyclohexène substitué par le groupe tertiobutyle : ce résultat est à rapprocher de celui obtenu par PASTO (126) qui signale des anomalies dans l'oxymercuration de cyclohexènes substitués en raison de l'état de torsion du mercurinium intermédiaire.

Dans les deux cas le produit obtenu est exclusivement l'hétérocycle à jonction spiro, l'attaque de l'azote sur le carbone 2 du cyclohexényle n'ayant pas lieu.



Cette dernière réaction montre ainsi un exemple nouveau des possibilités de telles hétérocyclisations, qui conduisent exclusivement aux produits spiro, ceci avec des rendements très satisfaisants (respectivement 40% et 58%).

De plus la cyclisation de 90 a conduit à des particularités intéressantes. En effet la chromatographie gazeuse du mélange réactionnel met en évidence l'existence de deux produits de temps de rétention très proches, distincts de l'amine éthylénique non cyclisée (fig. VI, 12). L'analyse élémentaire de ce mélange purifié par distillation, montre un très bon accord avec la structure proposée 91.

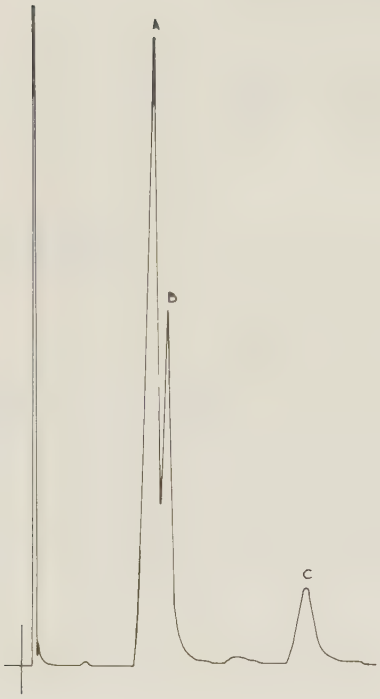
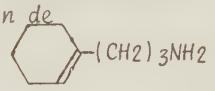


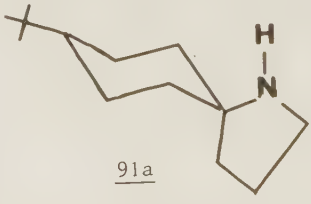
FIGURE VI,12

Chromatogramme en phase vapeur du mélange obtenu par cyclisation de

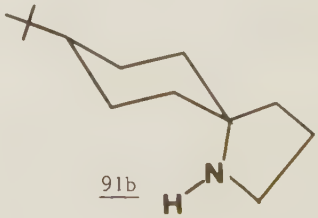


A et B:produits de cyclisation
C : amine non cyclisée

L'étude de ce mélange en RMN (fig. VI, 13) en particulier dans la zone du méthyle, permet d'interpréter l'existence de ces deux produits, correspondants à une formule unique : le substituant tertiobutyle bloquant l'inversion du cycle cyclohexyle, la molécule est susceptible d'exister sous deux formes isomères, le groupement NH étant soit "syn" soit "anti" par rapport au substituant tertiobutyle (+).

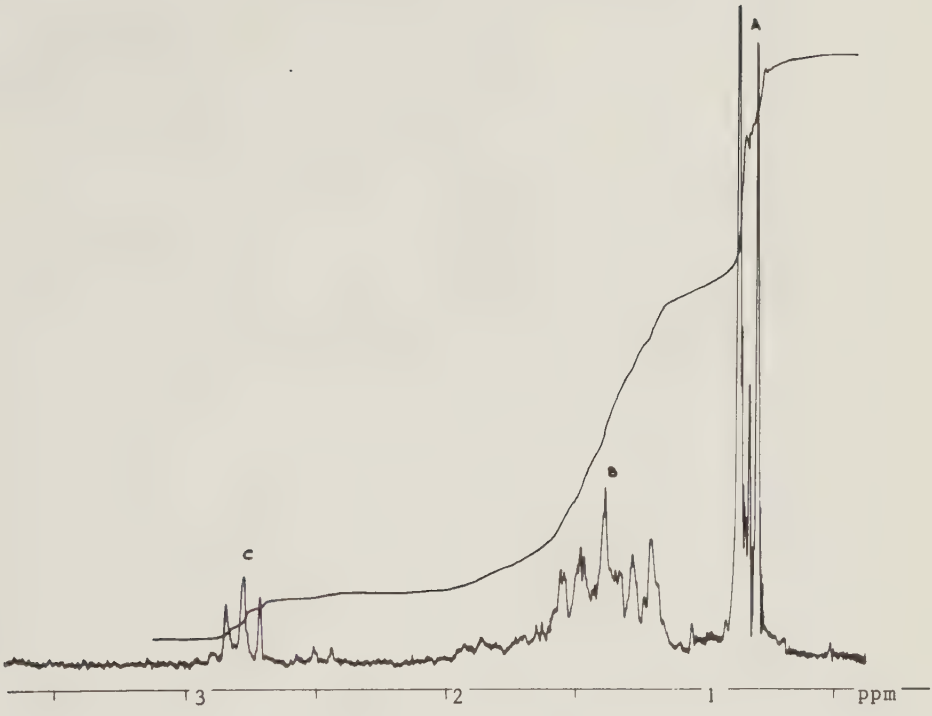


91a



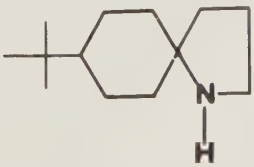
91b

(+) l'étude du spectre dans la zone CH_2 en α de l'azote, montre également par la présence de deux triplets, l'existence des deux isomères (fig. VI,14)



-FIGURE VI,13

Spectre RMN (100MHz, solvant C_6D_6, référence TMS) de



A : protons méthyle du substituant tertiobutyle

B : protons CH_2 des deux cycles

C : protons CH_2 en α de l'azote

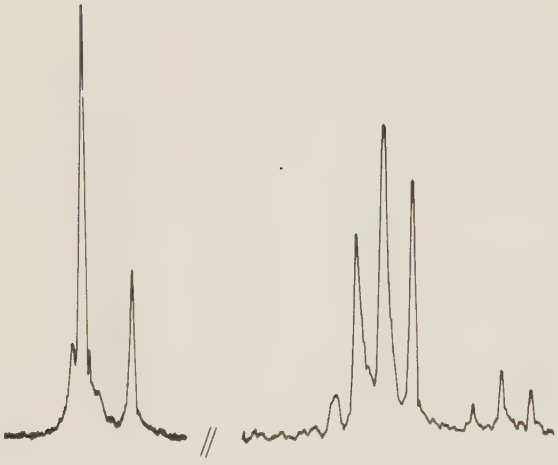
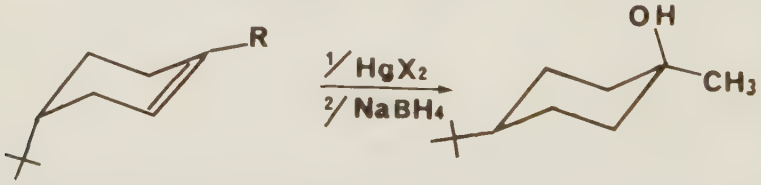


FIGURE VI,14 .
Spectre RMN de 91
(100 MHz, solvant C_6D_6,
référence TMS)

A : signaux du tertiobutyle

B : signaux du CH_2 en α de l'azote

L'intégration des signaux méthyles correspondant au groupe tertiobutyle, permet de fixer les proportions des deux isomères : 37% et 63%. Bien qu'à priori nous ne puissions déterminer l'isomère prépondérant, un rapprochement de ce résultat avec ceux de la littérature incite à penser que 91b est l'isomère prédominant. D'une part l'oxymercuration dans l'eau de cyclohexènes substitués, conduit préférentiellement à l'alcool axial (126).



d'autre part MOULINES et PICARD (128) ont montré que dans les molécules du type : l'oxygène est préférentiellement en position axiale.

Il est donc également probable que l'isomère prédominant dans notre cas est sous la forme (b) dans laquelle la liaison C-N est axiale.

Nous remercions le Professeur MOULINES de l'Université de BORDEAUX de nous avoir suggéré ce type de réaction et fourni les amines éthyléniques nécessaires à leurs réalisations.

- D'un point de vue préparatif, l'hétérocyclisation a permis ainsi l'accès facile à des molécules de type aza-1 spiro [4.5] décane, étudiées en raison de leurs propriétés antispasmodiques, en simplifiant de plusieurs étapes la méthode précédemment décrite (129).

PARTIE EXPERIMENTALE
du CHAPITRE VI

I - SYNTHESE ET CYCLISATION DU N-PROPYLAMINO-1 PENTENE-4 48

Cette amine est préparée suivant la méthode décrite par STELLA (118) que nous rappelleronsici.
Le pentène-4 ol-1 de départ est soit le produit commercial (FLUKA), soit obtenu à partir de l'alcool tétrahydrofurfurylique traité par le chlorure de thionyle puis le sodium pulvérulent, suivant une méthode décrite par BROOKS (130). Le pentène-4 ol-1 est ensuite transformé en bromo-5 pentène-1 par la méthode de LAFORGE (131).

75 g de ce produit (0,5 mole) sont mis au reflux avec 295 g de propylamine (5 moles) pendant 80 h ; le traitement du bromhydrate d'amine secondaire obtenu est réalisé suivant la technique préconisée par TORDO (132). On obtient 44,5 g (72%) d'amine.

$Eb_{760} = 155°$ (litt. : 155°) I.R. $\nu_{C=C}$: 3080, 1645 cm^{-1}, 915 et 995 cm^{-1}

$n_D^{25} = 1,428_0$ (litt.: $1,428_7$) ν_{NH} : (très élargie) 3310 cm^{-1}

- Cyclisation du N-propyl amino-1 pentène-4 :

A 13,5 g (0,05 mole) de $HgCl_2$ dissous dans 50 ml de THF, on ajoute en 10 minutes, 12,7 g d'amine (0,1 mole) ; on note une élévation de température : après 10 minutes d'agitation on observe le dépôt d'huile blanchâtre, un test à la soude montre que la solution ne contient plus d'ion mercurique (en présence d'ion mercurique, formation d'oxyde jaune).

Réduction du mercurique : elle est réalisée par addition de 10 ml de soude 2,5 M contenant 4.10^{-2} mole de borohydrure de sodium (1,52 g) ; on recueille, après 10 minutes, 9 g de mercure métallique (90%) ; le THF est évaporé, la phase aqueuse relarguée à la soude puis extraite à l'éther et la solution éthérée est séchée sur potasse. La séparation du solvant résiduel (THF), amine non cyclisée, et pyrrolidine de cyclisation, nécessite une distillation sur colonne à bande tournante. On obtient ainsi un produit pur (Rdt. : 48 %).

$Eb_{760} = 137°$ $n_D^{25} = 1,434_0$

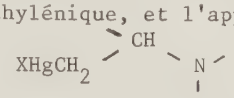
Analyse :	Calc. %	C	75,5	H	13,4	N 11,1
$C_8H_{17}N$	Tr.		74,95		13,43	11,16

Le rendement en produit de cyclisation est déterminé après étalonnage chromatographique (UCON POLAR 100°) des mélanges : THF, pyrrolidine, amine

éthylénique. Rdt. 80%.
RMN : spectre conforme.

Cyclisation du N-propyl amino-1 pentène-4 suivie par spectrométrie de RMN

A 1 g de chlorure mercurique ($3,7.10^{-2}$ mole) dissous dans 2 ml d'acétone deutériée, on ajoute 0,52 g de N-propyl amino-1 pentène-4 ($3,7.10^{-2}$ mole). Après 5 minutes d'agitation, le spectre d'un échantillon de la solution confirme la disparition des protons éthyléniques, un déplacement des protons CH_2 de l'amine éthylénique, et l'apparition d'un signal CH



à 3 ppm.

Au mélange initial sont ensuite rajoutés 2 ml de soude NaOD 2,5 M : un nouveau spectre montre qu'il n'y a eu aucune modification.
Après traitement de cette solution par 0,3 g de $NaBH_4$, relargage à la soude, puis extraction à l'éther, la N-propyl méthyl-2 pyrrolidine est mise en évidence par CPV (chromatogramme du mélange avec échantillon authentique).

Cyclisation du N-propyl amino-1 pentène-4 dans l'eau, le mélange eau-THF, l'alcool méthylique, ou l'acide acétique.

La méthode est en tous points identique à celle décrite pour la même cyclisation en milieu THF seul ; en particulier les rendements sont déterminés par la même méthode. Notons cependant que la séparation du produit de cyclisation(N-propyl méthyl-2 pyrrolidine)est plus facile en absence de THF ; dans le cas de la cyclisation dans l'acide acétique, le pH est ramené à 7 avant réduction du mercurique par addition de soude 2,5 M.

II - SYNTHESE ET CYCLISATION DES AMINO PENTENES-4 DIVERSEMENT SUBSTITUES SUR L'ATOME D'AZOTE

Amino-1 pentène-4 51

Ce produit est préparé à partir de l'amino-1 propanol-3, transformé en bromure de (bromo-3 propyl)ammonium $H_3\overset{+}{N}-(CH_2)_3Br, Br^-$ par action d'acide bromhydrique suivant la méthode décrite par F. CORTESE (133) (Rdt. 87%).

La deuxième étape est le passage à l'amine acétylénique $HC\equiv C(CH_2)_3NH_2$ par action d'acétylure de sodium dans l'ammoniac liquide sur le bromure de (bromo-3 propyl) ammonium suivant la méthode de TOHIER (134) : l'amine acétylénique est obtenue avec un rendement de 27%.

$Eb_{760} = 101°$ $\qquad n_D^{25} = 1,450_8$

I.R. C≡C à 2120 cm^{-1} ; bandes de vibration νNH à 3300 et 3360 cm^{-1}
L'hydrogénation catalytique sur palladium désactivé de cette amine donne 82% d'amino-1 pentène-4 dont les caractéristiques sont les suivantes :

$Eb_{760} = 90°$ $\qquad n_D^{25} = 1,431_2$

νNH_2 à = 3290 et 3370 cm^{-1} $\qquad \nu (C=C) = 1640\ cm^{-1}$

N-méthylamino-1 pentène-4 52

La méthode est comparable à celle décrite pour le N-propyl amino-1 pentène-4. 8,8 g de bromo-5 pentène-1 (6.10^{-2} mole) et 83,7 g de solution alcoolique de méthylamine à 33% (0,6 mole) sont chauffés à 60° dans une ampoule scellée pendant 90 heures : l'évaporation de l'excès de méthylamine et de

l'alcool, conduisant au bromhydrate de l'amine. Après action de la potasse et extraction à l'éther, on sépare le N-méthyl amino-1 pentène-4 (Rdt. 40%).

IR : ν NH à 33 cm^{-1}
ν C=C à 1640 cm^{-1} $\quad n_D^{25} = 1,435_1$

RMN : conforme

N-tertiobutyl amino-1 pentène-4 53

Cette amine est préparée par action de 73 g de tertiobutylamine (1 mole) sur 14,9 g. (0,1 mole) de bromo-4 pentène-1 ; après 80 h de reflux, la tertiobutyl amine en excès est chassée. Le bromhydrate de N-tertiobutyl amino-1 pentène-4 est traité par de la potasse 5 N ; l'amine est extraite à l'éther, puis distillée après séchage de la solution éthérée.

On obtient 11,4 g d'amine (Rdt. 81%) dont les caractéristiques sont les suivantes :

$Eb_{65\ mm} = 69°$ litt. ($Eb_{50} = 76,5°$)
$n_D^{25} = 1,4295$ IR : $\nu_{NH} = 3350\ cm^{-1}$
$\nu_{C=C} = \begin{cases} 3060 \\ 1635 \end{cases} cm^{-1}$

N-phényl méthyl-2 amino-1 pentène-4 54

L'action de l'aniline sur le bromo-4 pentène-1 ne donnant pas de résultats satisfaisants, cette amine a été préparée par action de l'aniline sur la pentène-4 one-2 ; 0,25 mole de cétone (24,5g) et 0,25 mole d'aniline fraichement distillée (27,9 g) sont mises au reflux du benzène : l'eau de déshydratation est entrainée par distillation azéotropique (Dean-Stark). En 3 jours on récupère 79% de la quantité théorique ; la réaction est rendue quantitative par addition de tamis moléculaire (4Å) . L'imine obtenue (ν C=N : 1665 cm^{-1} ; ν C=C : 1640 cm^{-1} ; RMN : conforme) est ensuite traitée, sans distillation, par du borohydrure de sodium dans l'alcool absolu : après 24 h de reflux l'excès d'hydrure est hydrolysé. On sèche et évapore l'alcool.

Le résidu est distillé sous 3 mm ; on obtient 33 g d'un produit passant à 90° (Rdt. : 76%) dont le spectre RMN confirme la structure proposée :

$Eb_{3\ mm} = 90°$ IR : ν_{NH} (très bien résolue) = 3400 cm^{-1}
$n_D^{25} = 1,510_1$ $\nu_{(C=C)} = 1640\ cm^{-1}$

Cyclisation des amines :

- Cyclisation de l'amino-1 pentène-4

- par le chlorure mercurique :

19 g de chlorure mercurique ($7,05.10^{-2}$ mole) sont dissous dans 60 ml d'un mélange d'eau et de THF 50-50 ; on ajoute ensuite goutte à goutte 6 g d'amine ($7,05.10^{-2}$ mole) ; à chaque addition d'amine se forme un précipité blanc (sel de Lewis: amine-sel mercurique) qui n'est que partiellement redissous après 15 h ; l'addition de 1,95 g ($5,3.10^{-2}$ mole) de borohydrure de sodium libère 13,85 g de mercure métallique (98%) ; après relargage à la soude, la phase organique est extraite à l'éther, séchée et chromatographiée ; on observe un pic peu intense par rapport à celui de l'amine éthylénique de départ (le rendement en produit de cyclisation est faible (cf. plus loin sa détermination).

- par l'acétate mercurique

A 10,3 g d'acétate mercurique ($3,24.10^{-2}$ mole) dissous dans 60 ml d'un mélange eau-THF, on ajoute en 10 minutes 2,75 g d'amino-1 pentène-4 ($3,24.10^{-2}$ mole). Dès la fin de l'addition la coloration jaune due au produit d'hydrolyse de l'acétate mercurique a totalement disparu .

L'addition de 0,92 g de $NaBH_4$ ($2,42.10^{-2}$ mole) dissous dans 10 ml de soude 2,5 M provoque la formation de la quantité théorique de mercure métallique.

La phase organique, traitée comme précédemment et chromatographiée, montre un fort pourcentage de cyclisation. Les trois produits (THF, amine éthylénique résiduelle, produit de cyclisation) sont séparés par chromatographie gazeuse préparative (UCON-POLAR : gaz vecteur : azote, débit 100 ml/minute, température : 70°). On isole ainsi la méthyl-2 pyrrolidine.

$\nu_{NH} = 3260\ cm^{-1}$ $\qquad n_D^{25} = 1,432_1$

Spectre RMN : conforme

Par étalonnage chromatographique de mélanges THF, produit de cylisation, amine éthylénique, les rendements peuvent être déterminés :

Rdt. $[HgCl_2]$ = 20%

Rdt. $[Hg(OAc)_2]$ = 70%

Cyclisation du N-méthyl amino-1 pentène-4

La réaction est réalisée par l'acétate mercurique dans le mélange eau-THF, la démercuration par $NaBH_4$ est quantitative ; le produit de cyclisation N-méthyl méthyl-2 pyrrolidine est séparé de l'amine non cyclisée en chromatographie préparative (colonne SE 30 , 5%, débit 120 ml/minute, température : 70°C).

Le produit de cyclisation est caractérisé sans ambiguité par son spectre de RMN ; le rendement de la cyclisation est déterminé par le dosage chromatographique précédemment décrit. (Rdt: 50%).

Spectre de RMN

- doublet méthyle (a) 3 H à δ = 0,85 ppm
- singulet méthyle (b) 3 H à δ = 2 ppm
- triplet CH (1 proton) à δ = 2,9 ppm

Spectre de masse conforme : pic moléculaire : 99 et pic 83 : perte d'un méthyle dans le pic M-1 (pic de base du spectre).

Cyclisation du N-tertiobutyl amino-1 pentène-4

La méthode est identique à celle pratiquée dans la cyclisation précédente ; dans ce cas le chlorure ou l'acétate mercurique conduisent à des résultats comparables. La réduction par $NaBH_4$ donne 80% de mercure métallique ; la chromatographie gazeuse permet de mettre en évidence le produit de cyclisation dont le temps de rétention est trop voisin de celui de l'amine éthylénique pour qu'une séparation chromatographique soit possible (colonnes UCON-POLAR 20%, 10 pieds : SE 30, 20%, 10 pieds). Les produits sont séparés par l'intermédiaire du dérivé benzoylé du N-tertiobutyl amino-1 pentène-4 non cyclisé (F°C: 186° recristallisé dans le mélange eau-alcool);

après filtration de celui-ci la phase aqueuse est saturée de soude. Le produit d'extraction à l'éther est ensuite distillé après séchage. On isole ainsi 0,75 g de N tertiobutyl méthyl-2 pyrrolidine.

$Eb_{760} = 129°$ spectre RMN conforme

$n_D^{25} = 1,442_0$

Analyse : $C_9H_{19}N$ Calc. % C 76,53 H 13,56 N 9,92
Tr. 75,91 13,71 9,99

Spectre de masse : conforme
Le rendement de la cyclisation déterminé par la méthode précédente est de 60%.

Essai de cyclisation du N-phényl méthyl-2 amino-1 pentène-4

- par le chlorure mercurique :

A 13,5 g de chlorure mercurique (5.10^{-2} mole) dissous dans un mélange eau-THF, on ajoute 8,75 g d'amine (5.10^{-2} mole) dissoute dans 10 ml de THF ; à chaque goutte d'amine ajoutée, il se forme un précipité blanc bien cristallisé (sel amine-chlorure mercurique) non redissous après 20 h. L'analyse chromatographique du mélange réactionnel après démercuration par $NaBH_4$ montre l'existence de la seule amine éthylénique.

- par l'acétate mercurique :

Les sels amines aromatiques-sel mercurique étant moins stables avec l'acétate (et donc susceptibles de se dissocier pour donner le mercurique de cyclisation) la manipulation est reproduite avec ce sel ; on obtient un résultat identique : absence de cyclisation.

III - SYNTHESE ET CYCLISATION DU N-PROPYL AMINO-1 METHYL-2 PENTENE-4 55

Cette amine est préparée à partir de la pentène-4 one-2 commerciale ; la première méthode utilisée est la même que celle décrite pour le N-propyl amino-1 pentène-4 ; l'alcool obtenu après réduction par $LiAlH_4$ de la cétone (Rdt : 83%, $n_D^{25} : 1,429_3$, spectre RMN conforme) est transformé en bromo-5 pentène-1 par action de PBr_3 dans la pyridine (Rdt. 77%), $Eb_{760} = 138°$, spectre RMN conforme). Celui-ci est ensuite traité par la propylamine pour donner le N-propyl amino-1 méthyl-2 pentène-4 (Rdt. 85%) dont les caractéristiques sont les suivantes :

$Eb_{760} = 164°$ $n_D^{25} = 1,433_1$

Spectre RMN conforme : IR : ν NH = 3290 cm^{-1}
ν C=C = 1640 cm^{-1}

Etude du spectre de RMN de l'aminomercurique résultant de la cyclisation du N-propyl méthyl-2 amino-1 pentène-4

L'échantillon est préparé de la façon suivante : on dissout 0,2 g de chlorure mercurique ($7,4.10^{-3}$ mole) dans 1 ml d'acétone deutériée ; l'addition de 0,11 g d'amine ($7,4.10^{-3}$ mole), provoque la formation d'une huile après cinq minutes d'agitation avec une spatule. L'acétone est évaporée, l'huile dissoute dans la pyridine D5. Les spectres sont faits à 100 MHz, l'étalon interne étant le TMS.

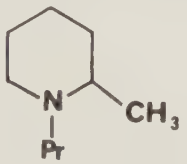
Cyclisation

Celle-ci est réalisée d'après la méthode précédemment décrite :

rapport amine/sel mercurique = 1, solvant THF/eau, 50:50; les différents types de réductions réalisées sont les suivants :
- réduction par $NaBH_4$ en milieu basique. Après extraction et séchage, la phase organique chromatographiée présente deux produits nouveaux A et B dans les proportions 33% de A, 66% de B.
- réduction à -30° par $LiAlH_4$ dans l'éther : les proportions des produits A et B sont modifiées : 25% de A, 75% de B.

La distillation sur colonne à bande tournante type BUCHI permet de séparer les produits A et B et de les doser de façon précise par chromatographie, dans le mélange de la réaction (valeurs indiquées plus haut). Rdt. en produits de cyclisation : 60%. Les structures de A et de B sont déterminées par RMN sans ambiguité.

A 61 :



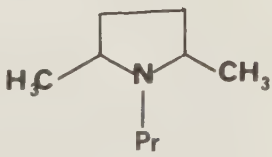
Eb_{760} = 137° $\quad n_D^{25} = 1,445_5$

Analyse : $C_9H_{19}N$: Calc. % C 76,53 H 13,56 N 9,92
Tr. 75,05 13,41 9,83

Spectre de RMN

(100 MHz, solvant C_6D_6) : doublet méthyle (3 H) à 1,05 ppm
triplet méthyle (3 H) à 0,95 ppm

B 60 :



Eb_{760} = 158° $\quad n_D^{25} = 1,437_0$

Analyse : $C_9H_{19}N$ Calc. % C 75,91 H 13,71 N 9,99
Tr. 76,53 13,56 9,92

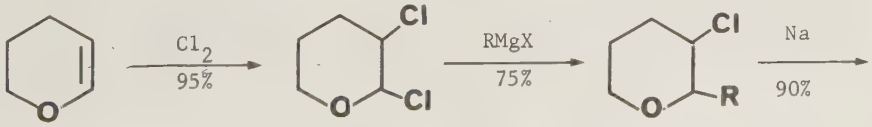
Spectre de RMN (100 MHz) : solvant C_6D_6

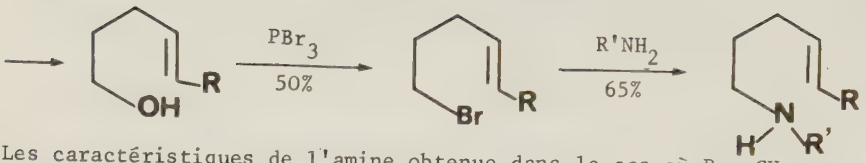
1 doublet méthyle (3 H) à 0,75 ppm : CH_3 du propyl

2 doublets méthyle (3 H + 3 H) respectivement à 0,85 ppm et 1,15 ppm correspondant aux deux méthyles en α de l'azote (signaux complexes, en raison de l'existence probable des deux diastéréoisomères).

IV - SYNTHESE DU N-PROPYL AMINO-2 HEXENE-4 56

Cette synthèse basée sur la séquence suivante a déjà été décrite jusqu'au stade alcool par RIOBE (135) les étapes ultérieures par STELLA (118).





Les caractéristiques de l'amine obtenue dans le cas où R = CH_3 sont les suivantes+:

$Eb_{56\ mm} = 75°$ spectres IR : ν NH 3300 cm^{-1}

ν(C=C) 1640 cm^{-1} ; 965 cm^{-1}

$n_D^{25} = 1,390_5$

Spectre RMN : conforme

Cyclisation du N-propyl amino-1 hexène-4

La méthode est en tous points identique à celle déjà décrite ; l'acétate et le chlorure mercurique donnent des résultats similaires. On procède à la séparation des produits de réduction par distillation sur colonne BUCHI.

- N-propyl éthyl-2 pyrrolidine 66

$Eb_{760} = 160°$ $n_D^{25} = 1,439_2$

Analyse : $C_9H_{19}N$ Calc. % C 76,53 H 13,56 N 9,92

Tr. 76,32 13,76 10,31

Spectre RMN : conforme.

-N-propyl méthyl-2 pipéridine 61

$Eb_{760} = 171°$ $n_D^{25} = 1,445_5$

Analyse : $C_9H_{19}N$ Calc. % C 76,53 H 13,56 N 9,92

Tr. 76,88 13,38 10,41

Spectre RMN : conforme

Le rendement global de la cyclisation est de 45% (après séparation des produits) ; les pourcentages des deux isomères sont déterminés par chromatographie gazeuse, après étalonnage à partir de mélanges connus de produits purs.

L'échantillon pour étude du spectre de RMN du mercurique est préparé suivant la méthode pratiquée pour le N-propyl amino-1 méthyl-2 pentène-4.

- Le produit de cyclisation unique obtenu à partir du N-propyl amino-1 heptène-4 séparé de l'amine non cyclisée par chromatographie gazeuse préparative (colonne UCON-POLAR 30pds.Débit 85 ml/minute, température 90°) est identifiée par ses spectres de RMN et de masse.

+ L'amine correspondant à R = C_2H_5 nous a été aimablement fournie par TORDO et STELLA (Laboratoire de M. le Professeur SURZUR, Marseille)

$n_D^{25} = 1,441_2$ Rdt. 40%

Préparation et cylisation de 1'amino-1 phényl-5 pentène-4 n° 58

Cette amine est obtenue par action du bromhydrate du bromo-3 amino-1 propane $Br^- {}^+NH_3CH_2CH_2CH_2Br$ décrit précédemment, sur le phénylacétylène : le bromhydrate (110g : 0,5 mole) est ajouté à 0,5 mole de phénylacétylure de lithium lui-même obtenu par action du lithium sur le phénylacétylène dans l'ammoniac liquide ; on isole par distillation 8,6 g d'amine acétylénique (Rdt. : 11%) hydrogénée ensuite sur palladium désactivé dans l'alcool en amino-1 phényl-5 pentène-4. (Rdt. 100%). Ce produit, après évaporation de l'alcool , chromatographié dans plusieurs conditions, est unique.

Ces deux produits sont caractérisés par leurs spectres IR et de RMN.

$C_6H_5C{\equiv}C-(CH_2)_3NH_2$ $Eb_{20\ mm} = 128°$ IR ν_{NH} { 3300 / 3380

RMN conforme $\nu_{C\equiv C}$: 2230

$C_6H_5CH{=}CH-(CH_2)_3NH_2$ $n_D^{25} = 1,544_2$

IR ν_{NH} { 3290 et / 3380 cm^{-1}

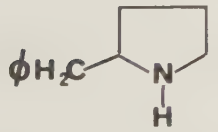
$\nu_{C=C}$: 1650 et 698 cm^{-1}

RMN conforme $J_{(CH=CH)} = 11,5$ Hz.

Cyclisation de 1'amino-1 phényl-5 pentène-4

Est réalisée suivant la méthode habituelle (par l'acétate mercurique dans ce cas) ; la chromatographie du mélange traité comme précédemment montre la présence de trois pics : amine éthylénique et produits de cyclisation dont l'un très prépondérant. Les produits sont séparés par chromatographie gazeuse préparative (colonne UCON-POLAR : 30 pieds, débit d'azote 80 ml/minute, température : 120°).

Les caractéristiques de ce produit sont les suivantes :



Rdt. : 80% $n_D^{25} = 1,531_0$

IR $\nu_{NH} = 3320\ cm^{-1}$

RMN = conforme (système ABX Ø–CH_2–CH(–N)–)

Synthèse et cyclisation du N-propyl amino-1 diméthyl-2,5 hexène-4 59

Le reflux en 60 h, de 25,2 g (0,2 mole) de méthyl-6 heptène-6 one-2 (FLUKA) et de 23,6 g de propylamine (0,4 mole) sur 60 g de tamis moléculaire 4 Å, donne après évaporation du solvant, l'imine (0,192 mole. Rdt.: 97%).

Eb_{760} : 109° $n_D^{25} = 1,453_1$ RMN : conforme

IR $\nu_{C=C}$: 1640 cm^{-1}

$\nu_{C=N}$: 1660 cm^{-1}

Cette imine hydrogénée par $NaBH_4$ dans l'éthanol absolu durant 50 h à 40° puis hydrolyse de l'excès d'hydrure par 15 ml d'HCl à 10%, donne quantitativement le N-propyl diméthyl-1,5 amino-1 hexène-4;

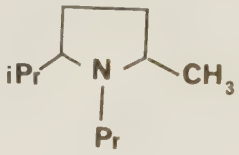
Eb_{12} mm = 77°
n_D^{25} = 1,446$_2$
ν_{NH} = 3300 cm^{-1} (très élargie)
$\nu_{C=C}$ = 1640 cm^{-1}

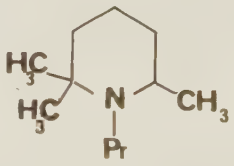
Spectre RMN : conforme.

Cyclisation du N-propyl amino-1 diméthyl-1,5 hexène-4

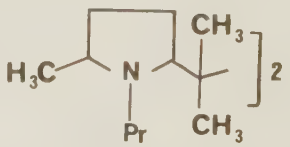
Méthode habituelle : la réaction (suivie par disparition du mercure minéral) nécessite plusieurs heures contrairement aux précédentes. La chromatographie du mélange réactionnel montre la présence de 5 produits dont l'amine éthylénique non cyclisée : on sépare ces produits par chromatographie préparative (colonne SE 30 : 30%, 10 pieds T°= 140°C , débit d'azote : 80 ml /minute .

Les deux premiers produits en quantités équivalentes sont identifiés par leurs spectres de RMN et de masse.
Il s'agit de :

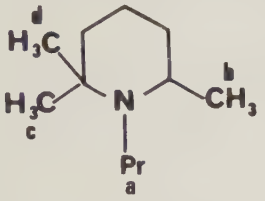
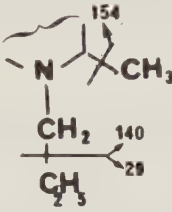
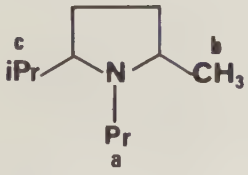
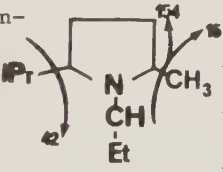
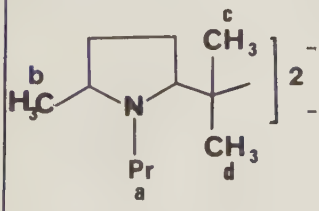
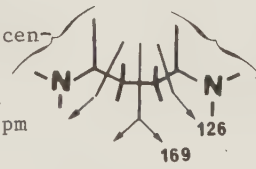




L'un des deux autres produits (10% dans le mélange pour l'ensemble des deux produits) est identifié : il s'agit de formé par la jonction de deux radicaux, lors de la réaction : le rendement global en produits de cyclisation est de 50%.



Pour 74, 75, 92 les spectres de RMN et de masse sont en accord avec les structures proposées :

	RMN (100 MHz, C_6D_6)	Spectre de masse
	- triplet méthyle (3 H) à 0,8 ppm : CH_3 du propyle (a) - doublet méthyle (3 H) centré à 0,98 ppm : b 2 singulets méthyle (6 H) à 0,87 et 1,06 ppm (c et d) *	 pics observés: pic moléculaire : 169 pic 154 : pic de base(perte de méthyle) pic 140 : perte d'éthyle
	- triplet méthyle (3 H) à 0,8 ppm (a) - doublet méthyle (3 H) centré à 1,1 ppm : (b) ; deux doublets méthyle(6H) centrés à 0,95 ppm (c) *	 pics observés : pic moléculaire 169 154 : perte de méthyle 126 : pic de base : perte d'isopropyle (donnant le pic 41 après perte d'un hydrogène).
	- triplet méthyle (6 H) centré à 0,8 ppm (a) - doublet méthyle (6 H) centré à 0,98 (b) - deux singulets méthyle (12 H) à 1,11 et 1,18 ppm (c et d)+ *	 pics observés: 169 : M/2 ayant capté un proton 126 : pic de base (perte d'isopropyle)

* intégration des autres signaux:conforme.

V - SYNTHESE ET CYCLISATION DU N-PROPYL AMINO-1 BUTENE-3 ET DU N-PROPYL AMINO-1 HEXENE-5

Synthèse du N-propyl amino-1 butène-3 78

Est préparé par action de la propylamine sur la bromo-4 butène-1 commercial (FLUKA). (rdt. 82%).

Eb_{760} = 115°C n_D^{22} = 1,426$_4$

IR : ν NH : 3290 cm^{-1} (élargie)

ν C=C : 1640 cm^{-1}

RMN : conforme.

Synthèse du N-propylamino-1 hexène-5 79

Est préparé par action de la propylamine sur le bromo-6 hexène-1 commercial (FLUKA) suivant la méthode précédemment décrite (Rdt. : 53%). Les caractéristiques de ce produit sont les suivantes :

$Eb_{760} = 175°C$ IR : ν_{NH} : 3290 cm^{-1} (élargie)

$n_D^{25} = 1,436_2$ $\nu_{C=C}$: 1640 cm^{-1}

Spectre RMN conforme

Cyclisations

Cyclisation du N-propyl amino-1 butène-3 78

On ajoute en 70 minutes 2,26 g d'amine éthylénique (2.10^{-2} mole) à 5,4 g (2.10^{-2} mole) de chlorure mercurique dissous dans du THF ; la réduction par $NaBH_4$ est faite suivant la méthode habituelle : après une heure d'agitation (test à la soude faiblement positif, on recueille 3,6 g (90%) de mercure métallique. La chromatographie en phase vapeur de la phase organique traitée comme précédemment met en évidence l'apparition d'un nouveau produit. Le produit de cyclisation est séparé par chromatographie en phase gazeuse sur colonne UCON-POLAR à 70°, débit de gaz vecteur : 100 ml/minute, Rdt. de la cyclisation : 70%.
La structure est établie par RMN (60 MHz, C_6D_6).

1 seul triplet méthyle (3 H) à 1,05 ppm
2 massifs CH_2 (4 H) centré à 1,9 ppm
(4 H) centré à 2,9 ppm

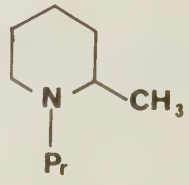
Cyclisation des N-propyl amino-1 hexène-5 79

La technique est identique à celle pratiquée pour 78. La cyclisation est incomplète après 8 heures de réaction (test à la soude) ; après réduction par $NaBH_4$ (Rdt. (Hg) = 95%) : la phase organique est séchée et chromatographiée; le produit de cyclisation est séparé des traces de solvant et de l'amine non cyclisée par chromatographie gazeuse préparative (colonne SE 30 à 30%, température 120°, débit de gaz vecteur : 110 ml/minute).

$n_D^{25} = 1,445_5$

Rdt. de cyclisation : 50%.
Le spectre RMN est en accord avec la structure proposée:

doublet (a) méthyle (3 H) à 1,05 ppm
triplet (b) méthyle (3 H) à 0,95 ppm
intégration des autres signaux : conforme



VI - SYNTHESE ET CYCLISATION DE LA ORTHO(BENZENE-2 YL) N-METHYL ANILINE 83

Cette molécule a été préparée suivant la méthode décrite par M. RIVIERE (127) par action du chlorure de crotyle sur la N-méthylaniline dans l'alcool en présence de carbonate de sodium. Après séparation des deux isomères obtenus, par distillation sur colonne BUCHI, la N-méthyl N-(butène-2 yl) aniline est quantitativement transposée par action de l'acide chlorhydrique, en ortho (butène-2 yl) N-méthyl aniline (produit unique : vérification par CPV sur colonnes SE 30 et UCON-POLAR).

$n_D^{25} = 1,534_2$

IR $\nu_{(C=C)}$: 1610 et 969 cm^{-1}

IR ν_{NH} : 3430 cm^{-1}

RMN : conforme (cf. partie expérimentale chap. VII).

Etude de la cyclisation en RMN

Les échantillons sont préparés comme précédemment : à 0,395 g d'acétate mercurique ($1,24.10^{-2}$ mole) dissous dans 1 ml de pyridine, on ajoute 0,2 g d'amine ($1,24.10^{-2}$ mole).

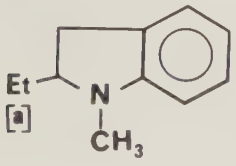
Il en est de même pour l'échantillon étudié dans l'acétone (0,5 g de chlorure mercurique, $1,85.10^{-2}$ mole et 0,3 g d'amine $1,85.10^{-2}$ mole). Les spectres sont faits à 100 MHz, avec le TMS comme référence interne.

Cyclisation :

A 9,54 g d'acétate mercurique (3.10^{-2} mole) dissous dans 30 ml d'un mélange eau-THF (50/50), on ajoute en 10 minutes 4,86 g d'amine (3.10^{-2} mole) en solution dans 10 ml de THF. Après 10 heures d'agitation (coloration due à l'oxyde mercurique non totalement disparue), on procède à la réduction par la méthode classique : Rdt(Hg) = 85%). Les produits sont extraits par la méthode habituelle : la chromatographie analytique (UCON POLAR) met en évidence trois produits. L'amine éthylénique non cyclisée (30%) est séparée sous forme de son dérivé benzoylé (huile). Les deux produits de cyclisation sont séparés ensuite par chromatographie gazeuse préparative (UCON POLAR 190°, débit d'azote 120 ml/minutes). Le rendement de la cyclisation est de 60%.

Les produits de cyclisation sont identifiés par leur spectre de RMN (100 MHz, réf. TMS).

Spectre de RMN :

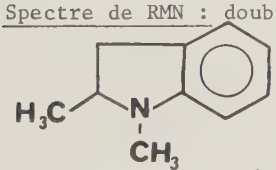


- triplet méthyle (3 H) centré à 0,75 ppm
- singulet méthyle à 2,5 ppm ; reste du spectre conforme

$n_D^{25} = 1,546_9$

Analyse : $C_{11}H_{15}N$ Calc. % C 81,94 H 9,38 N 8,69
Tr. 82,11 9,36 8,72

Spectre de RMN : doublet méthyle (3 H) centré à 0,82 ppm, singulet méthyle (3 H) à 2,55 ppm



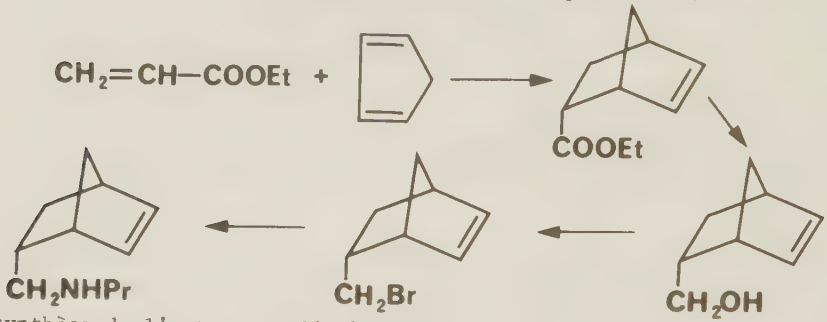
$n_D^{25} = 1,567_8$ (litt. 136) , $n_D^{20} = 1,572_1$

Analyse : $C_{11}H_{15}N$ Calc. % C 81,94 H 9,38 N 8,69
Tr. 82,06 9,42 8,70

Les pourcentages des deux produits sont déterminés par chromatographie gazeuse après étalonnage à partir des produits purs.

Synthèse et cyclisation de 37

Cette synthèse est réalisée suivant la séquence suivante :



La synthèse de l'ester est décrite dans la littérature (137) ; on place dans un autoclave un mélange de 0,5 mole d'acrylate d'éthyle (50 g), 0,7 mole de dicyclopentadiène fraîchement distillé (42 g), 1 g de carbonate de potassium et 1 g d'hydroquinone ; le mélange est chauffé à 170° pendant 10 h. Par distillation (Eb./12 mm = 82°) on sépare 157 g d'ester (Rdt. 94%).

$n_D^{25} = 1,468_2$ $\nu C=C = 1730\ cm^{-1}$ (RMN conforme)

Cet ester est ensuite transformé en alcool par réduction classique par $LiAlH_4$; la réduction de l'ester est totale (Rdt. 75%). La chromatographie sur colonne SE 30 montre la présence de 2 pics de temps de rétention très proches : isomères endo et exo formés lors du Diels-Alder. Eb. 13 mm = 90° - La transformation en dérivé bromé est faite suivant la technique déjà indiquée : une première distillation (Eb/ 70 mm = 155-160°) permet de séparer 70 g d'un mélange d'alcool et de produit bromé, purifié par une 2ème distillation. Eb/13 mm = 70°.Il se sépareainsi un produit visqueux Eb/7 mm = 120° non identifié.

Le rendement de la bromation est de 46%. La transformation en amine est faite comme précédemment par action de la propylamine : 28 g de dérivé bromé, 0,1 mole et 88 g d'amine 1,5 mole : Rdt. : 70%. La chromatographie du produit brut montre la présence de nombreux produits, non séparés par distillation. Un échantillon d'amine est purifié par chromatographie gazeuse préparative (colonne UCON POLAR 30 p : débit du gaz vecteur : 100 ml/mn : température : 110°).

IR : ν NH très étalée 3350 cm^{-1} $\nu_{C=O}$ = 1650 cm^{-1}

Analyse : $C_{11}H_{19}N$	Calc.	%	C	79,94	H	11,59	N 8,47
	Tr.			79,8		11,72	8,81

Spectre de RMN (100 MHz, référence interne TMS, solvant pyridine)

La zone des protons éthyléniques montre deux massifs respectivement à 6,15 ppm et 6,35 ppm correspondants aux formes exo et endo. Un dosage à partir de la courbe d'intégration donne 80% d'endo pour 20% d'exo.

Etude du mercurique

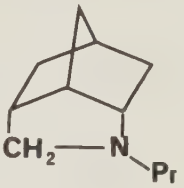
L'échantillon est préparé par mélange de 2,5 g ($7,4.10^{-4}$ mole) d'acétate mercurique dissous dans 3 ml de pyridine deutériée et 0,12 g d'amine purifiée ($7,4.10^{-4}$ mole). Le spectre a été commenté au chapitre IV.

On procède à la cyclisation à partir du produit brut.

A 16 g (5.10^{-2} mole) d'acétate mercurique dissous dans 30 ml d'un mélange 50-50 THF/eau, on ajoute 8,25 g (5.10^{-2} mole) d'amine. La décoloration jaune (oxyde mercurique formé par hydrolyse de l'acétate) disparaît après une heure d'agitation : la réduction est faite suivant la méthode habituelle (Rdt. (Hg) = 95%.)

Le produit de cyclisation est séparé par chromatographie gazeuse préparative (colonne UCON POLAR, 30 pieds : débit d'azote : 120 ml/mn).
température : 120°

$n_D^{25} = 1,489_0$



Le spectre de RMN est en accord avec la structure.
En particulier la courbe d'intégration, basée sur le signal méthyle du groupement N-propyl est conforme.

Analyse : $C_{11}H_{19}N$ Calc. % C 79,94 H 11,59 N 8,47
Tr. 78,92 11,21 8,03

Rdt. de la cyclisation : 70%.

Cyclisation de la(cyclohexène-1 yl)-3 propyl amine et (tertiobutyl-4, cyclohexène-1 yl) 3 propyl amine.

Les échantillons nous ont été aimablement fournis par J. MOULINES (Faculté des Sciences - BORDEAUX - TALENCE).

Cyclisation de la (cyclohexène-1 yl)-3 propylamine

- négative par le chlorure mercurique
- par l'acétate mercurique : à 11,5 g d'acétate mercurique (0,036 mole) dissous dans 80 ml de mélange eau-THF, on ajoute en 10 minutes 8,5 g (0,07 mole) d'amine éthylénique ; en fin d'addition la coloration jaune due à l'oxyde mercurique a totalement disparue. La réduction par $NaBH_4$ en milieu basique (1,05 g,2,7.10^{-2} mole) dans 30 ml de soude 2,5 M est très exothermique ; on recueille après quelques minutes 4,8 g de mercure métallique (70%).

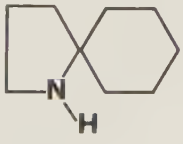
Le produit d'extraction à l'éther, distillé après séchage, donne trois fractions :

P = 13 mm fraction passant entre 85-90° (4,4 g)
90-100° (1,8 g)

P = 6 mm fraction passant à 160° (1,1 g)

La chromatographie analytique montre que la première fraction est un mélange d'amine éthylénique non cyclisée et d'un produit nouveau : la deuxième est essentiellement constituée d'amine éthylénique.

Les deux produits sont séparés par chromatographie préparative : le premier correspondant à :



IR ν NH : 3280 cm^{-1} Litt. (129)

$n_D^{25} = 1,482_4$ $n_D^{25} = 1,481_7$

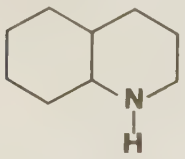
Eb_{13} : 85° Eb_{33} : 96°

RMN : conforme

Analyse : $C_9H_{17}N$ Calc. % C 77,63 H 12,31 N 10,06
Tr. 76,58 12,30 10,23

Le rendement de la cyclisation (40%) est déterminé par étalonnage chromatographique de la première fraction de distillation, à partir des produits séparés.

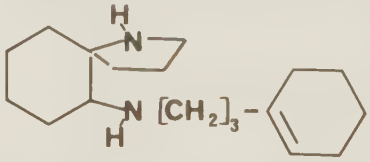
La troisième fraction de distillation a été également étudiée, et ne peut correspondre à la décahydroquinoléine dont les caractéristiques physiques sont différentes de celles du produit que nous obtenons. Les deux formes cis et trans de la décahydroquinoléine sont des solides (F°C : 40° et 48°) et présentent des points d'ébullition également différents de celui que nous observons (cis : Eb/20 mm : 90° , trans Eb/20 mm : 87°) (138)



Enfin l'analyse du produit obtenu est également différente.

Analyse : $C_{18}H_{32}N$ % Calc. C 78,20 H 11,67 N 10,13
Tr. 74,50 11,75 7,62

Il est probable que cette substance est la diamine



Cyclisation de la (tertiobutyl-4 cyclohexène-1 yl)-3 propyl amine

La méthode est la même que celle utilisée dans le cas précédent, mais avec un rapport amine/acétate mercurique = 1).

6.10^{-2} mole d'AcO_2Hg dans 100 ml d'un mélange eau-THF

6.10^{-2} mole d'amine.

La réduction (1,65 g de $NaBH_4$ dans 30 ml de NaOH 2,5 M) libère 14 g de mercure métallique (100%). La distillation, comme précédemment, permet de séparer 5,8 g (56%) du mélange des deux isomères (tertiobutyl-4 aza-1 spiro (4.5) décane). Le résidu d'amine éthylénique non cyclisée est très faible (10%) : on sépare ensuite 1,75 g d'un produit (Eb/16 mm : 210-260°) qui cristallise (F°C : 110° , après recristallisation dans l'éther de pétrole) non identifié.
Le tertiobutyl-4 aza-1 spiro [4.5] décane a les caractéristiques suivantes :

$Eb_{6\ mm}$ = 109° IR ν_{NH} = 3290 cm^{-1}

RMN : conforme . Deux signaux dans la zone des méthyles : 2 triplets pour le CH_2 en α de l'azote (cf. figures VI, 11 et VI, 12).

Analyse : $C_{13}H_{25}N$	Calc.	%	C	79,93	H	12,90	N	7,17
	Tr.			78,72		12,78		7,20

STEREOCHIMIE DE L'AMINOMERCURATION

CHAPITRE VII

STEREOCHIMIE DE LA REACTION D'AMINOMERCURATION

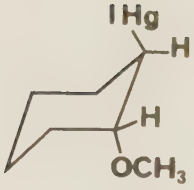
Au cours des premiers chapitres nous avons donné une hypothèse concernant le mécanisme de la réaction d'aminomercuration. Celle-ci a pu être confirméetout au long de notre travail mais, faute de substance convenable, la stéréochimie de l'addition reste à déterminer. La démonstration complète de la validité de notre raisonnement repose donc sur ce point. L'étude préalable effectuée en ce sens lors de l'hétérocyclisation intramoléculaire semble fournir,tout au moins dans ce cas particulier, les modèles convenables pour la détermination du caractère stéréospécifique ou non de ces réactions.

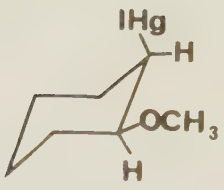
I - ASPECTS THEORIQUES

On peut se demander à priori si une telle étude est utile, puisque celle de l'oxymercuration qui lui est voisine a été déterminée par de nombreuses voies ; l'attaque de l'oxygène et du mercure se font en trans par rapport au plan de la molécule éthylénique dans la plupart des cas,sauf dans les systèmes pontés bicycliques dans lesquels la tension impose une cis addition.

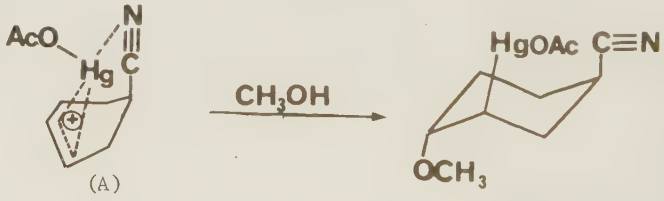
Ainsi WRIGHT (139) a pu mettre en évidence, par étude structurale aux rayons X, l'oxymercuration trans du cyclohexène. Cette même stéréochimie a été confirmée ensuite par spectroscopie de RMN (95, 140, 141), IR (81) et mesure de pouvoir rotatoire (142).

Sur la réaction inverse de désoxymercuration, la même stéréochimie, déterminée par méthode cinétique, est observée (143) : la vitesse de désoxymercuration par exemple étant 10^6 fois plus rapide dans l'iodomercuri-1 méthoxy-2 cyclohexane trans par rapport à celle observée dans l'isomère cis.





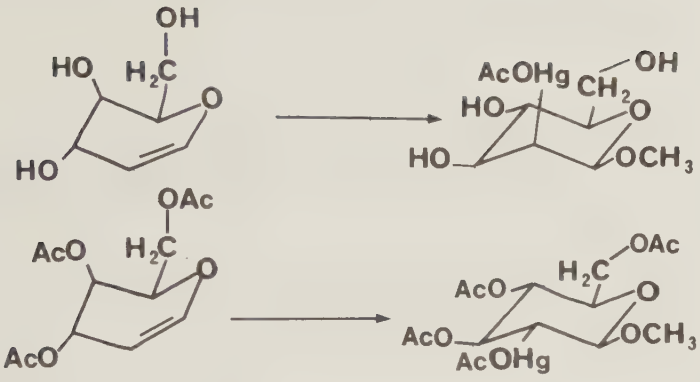
Cependant dans une revue de la stéréochimie de l'oxymercuration ZEFIROV (14) a montré qu'il existe de nombreuses exceptions à cette trans addition et a tenté une interprétation en établissant une distinction entre les réactions dans lesquelles le mercure peut être coordiné à un hétéroatome du substrat éthylénique,et celles dans lesquelles il peut être considéré comme libre. Ainsi, la stéréochimie de l'oxymercuration du cyano-4 cyclohexène-1, étudiée par HENBEST et NICHOLLS (108), serait déterminée par la coordination entre mercure et groupement cyano conduisant à un état de transition du type (A), donnant ensuite un produit d'addition



(A)

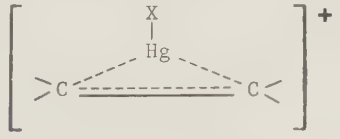
dans lequel les groupes méthoxy et cyano sont trans. Inversement, en absence de coordination le produit cis peut être obtenu, comme par exemple avec le carvomenthène (144). De même MANOLOPOULOS (145) a observé que l'hydroxymercuration du D-glucal est une cis addition, alors que la même réaction faite avec son triacétate, dans lequel une plus grande coordination du mercure est supposée, donne le produit trans.

Ainsi, étant donné la grande tendance du mercure à donner des liaisons de coordination avec l'azote, la réaction d'aminomercuration est susceptible de se comporter différemment de l'oxymercuration ou suivant plusieurs modes stéréochimiques.



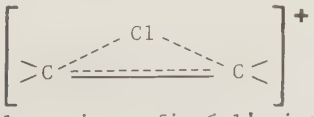
Considérons la stéréochimie de l'état de transition afin d'envisager l'effet de cette coordination éventuelle. La sélectivité observée dans l'aminomercuration (cf. chap.VI) implique, comme en oxymercuration, un état de transition protégeant une configuration unique. On peut essayer de prévoir comment cette coordination, intervenant au stade de l'état de transition, peut induire une réaction stéréosélective.

Nous avons vu, au cours du chapitre II, que l'intermédiaire généralement admis dans les réactions de mercuration est un ion de type mercurinium



(I)

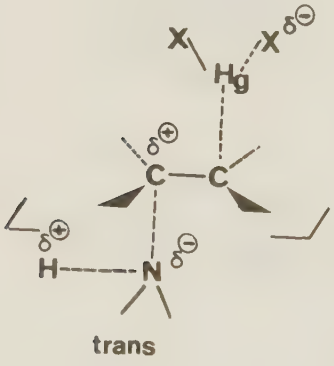
auquel BACH (52) attribue une structure intermédiaire entre celle d'un composé π , type $[\ Ag^{+} \longleftarrow$ oléfine $]$, et celle d'un complexe chloronium représenté comme suit :

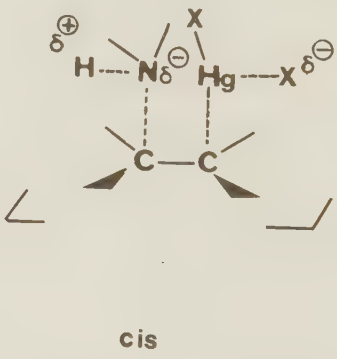


Plus récemment OLAH (51) semble avoir confirmé l'existence d'un complexe mercurinium en milieu superacide ; mais ce même auteur émet des réserves quant à l'existence d'un tel ion, en forte concentration, dans l'acétonitrile.

Dans le cas de l'aminomercuration, on peut également considérer le

mécanisme du point de vue plus général de l'addition électrophile, assimilant cette réaction à une "Ad_{E3}" au sens de R. FAHEY (146), Ad_{E3} dont l'état de transition serait :





(II trans) (II cis)

Bien que ce mécanisme "Ad_{E3}" ait été écarté dans le cas de l'oxymercuration par PASTO (126) cette hypothèse ne doit pas être exclue dans notre cas, en raison de l'interaction possible entre mercure et azote. Si cet effet de coordination est déterminant, comme le rapporte ZEFIROV, l'aminomercuration est susceptible d'être une cis addition.

II - RESULTATS EXPERIMENTAUX

L'étude de la stéréochimie de l'aminomercuration nécessitant des substrats éthyléniques de configuration unique, nous avons tout d'abord utilisé comme substrat l' α méthyl styrène trans

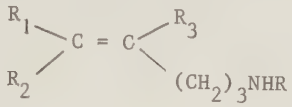
$C_6H_5CH=CH-CH_3$, puis l'ester crotonique trans $CH_3-CH=CH-COOR$.

L'aminomercuration de tels substrats ne donne pas de résultats satisfaisants :

- dans le premier cas, probablement en raison de la substitution en fin de chaîne puisque le styrène lui-même donne aisément l'aminomercurique;
- dans le second cas, en raison de la trop faible densité électronique sur la double liaison, due à la polarisation exercée par le groupement carbonyle.

L'aminomercuration intramoléculaire se faisant aisément, nous avons

mis à profit cette réactivité pour déterminer la stéréochimie de la réaction sur des molécules du type

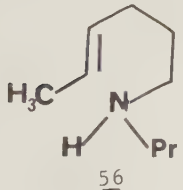


Ainsi, la mercuration par addition cis ou trans doit respectivement conduire aux mercuriques A et B dans le cas d'une cyclisation à 5 chaînons, aux mercuriques A' et B' dans le cas d'une cyclisation à 6 chaînons (cf. fig. VII,1)

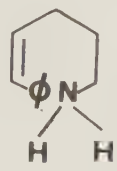
Remarquons que dans deux isomères d'un même hétérocycle (A et B par exemple) l'enchaînement des substituants d'un des atomes de carbone est différent. En utilisant des substrats dans lesquels R_1 = H et R_2 ou R_3 = H, la valeur de la constante de couplage J (H - H) en RMN pourra être reliée à la configuration relative des deux atomes de carbone asymétriques, et donc au mode d'attaque cis ou trans des groupements azote et mercure par rapport au plan de la double liaison.

1°) - Choix des substrats éthyléniques

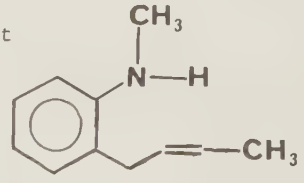
Les amines éthyléniques utilisées sont



56



58



83

dont nous avons précédemment étudié l'hétérocyclisation : mercuriques uniques à 5 chaînons dans le cas de 56 et 58 mercuriques à 5 et 6 chaînons dans le cas de 83.

Nous nous sommes assuré de la configuration unique de ces systèmes éthyléniques et avons déterminé pour deux d'entre elles cette configuration.

L'amino-1 phényl-5 pentène-4 n° 58 a une configuration cis, l'ortho (butène-2 yl) N-méthyl aniline n° 83 une structure trans. D'autre part, bien qu'une structure trans soit fortement présumée dans le cas du N-propyl amino-1 hexène-4 n° 1, celle-ci n'a pu être confirmée de façon formelle ; ce produit sera donc seulement utilisé pour étudier la stéréospécificité de la réaction sans précision sur son sens.

Le détail de ces déterminations est porté à la partie expérimentale.

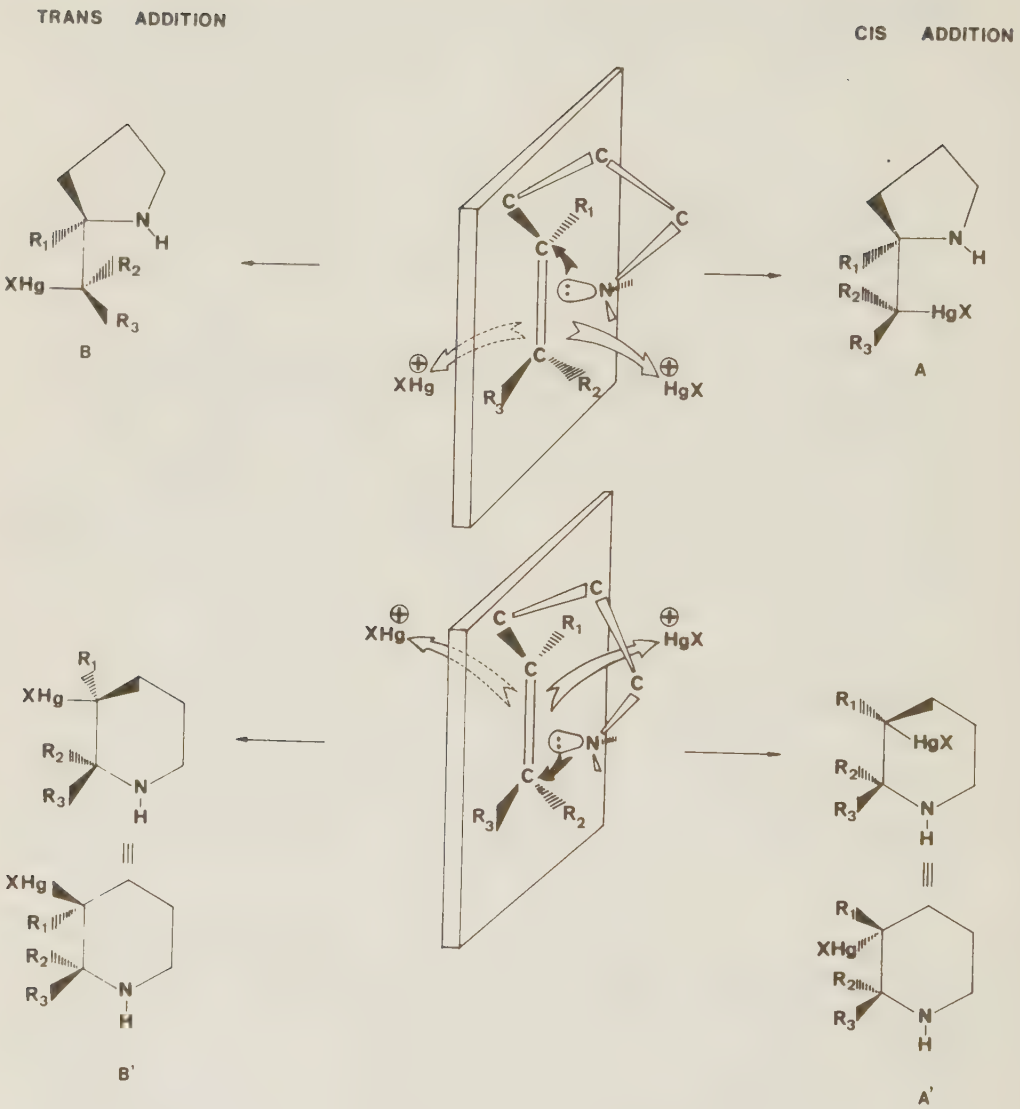
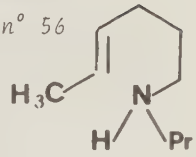


Figure VII,1

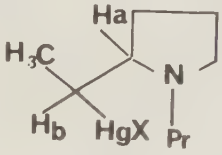
Différentes possibilités de cis et trans addition

2°) - *Etude des organomercuriques obtenus par aminomercuration*

a) - *Aminomercuration du N-propyl amino-1 hexène-4 n° 56*

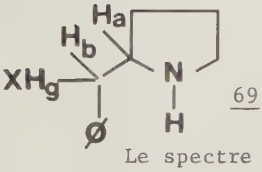


L'étude de ce mercurique, faite au chapitre précédent, a montré qu'il avait la structure suivante :

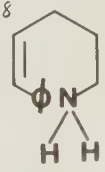


et qu'il était unique (étude du signal CH_3 avec et sans irradiation de Hb : fig. VI, 4) ; ce résultat permet de mettre en évidence la stéréospécificité de la réaction.

b) - *Aminomercuration de l'amino-1 phényl-5 pentène-4 cis n° 58*



69



Le spectre du mercurique obtenu a été discuté au chapitre précédent (fig. VI, 5) : sur la figure VI, 6 sont représentés les signaux des protons Ha et Hb. Mais avant de déterminer la constante de couplage J(Ha-Hb) nous avons vérifié que cette attribution est exacte puisque cette valeur doit ensuite être utilisée pour discuter la stéréochimie.

D'une façon générale ces vérifications sont rendues nécessaires par les nombreux signaux parasites apparaissant sur le spectre ; le tube échantillon contient en effet : le mercurique, l'amine non cyclisée et dans certains cas le complexe que celle-ci forme avec le sel mercurique.

Le figure VII, 2 montre que les attributions de Ha et Hb sont correctes : l'irradiation de Ha transforme Hb en un signal unique (fig. VII, 2 a et b). De même l'irradiation du CH_2 en β de l'azote simplifie le signal au champ faible (Ha) le réduisant à trois bandes (fig. VII, 2c).

L'attribution Ha, Hb est donc correcte, et la valeur du couplage (Ha-Hb) peut être déterminée : J = 11 Hz (fig. VII, 3).

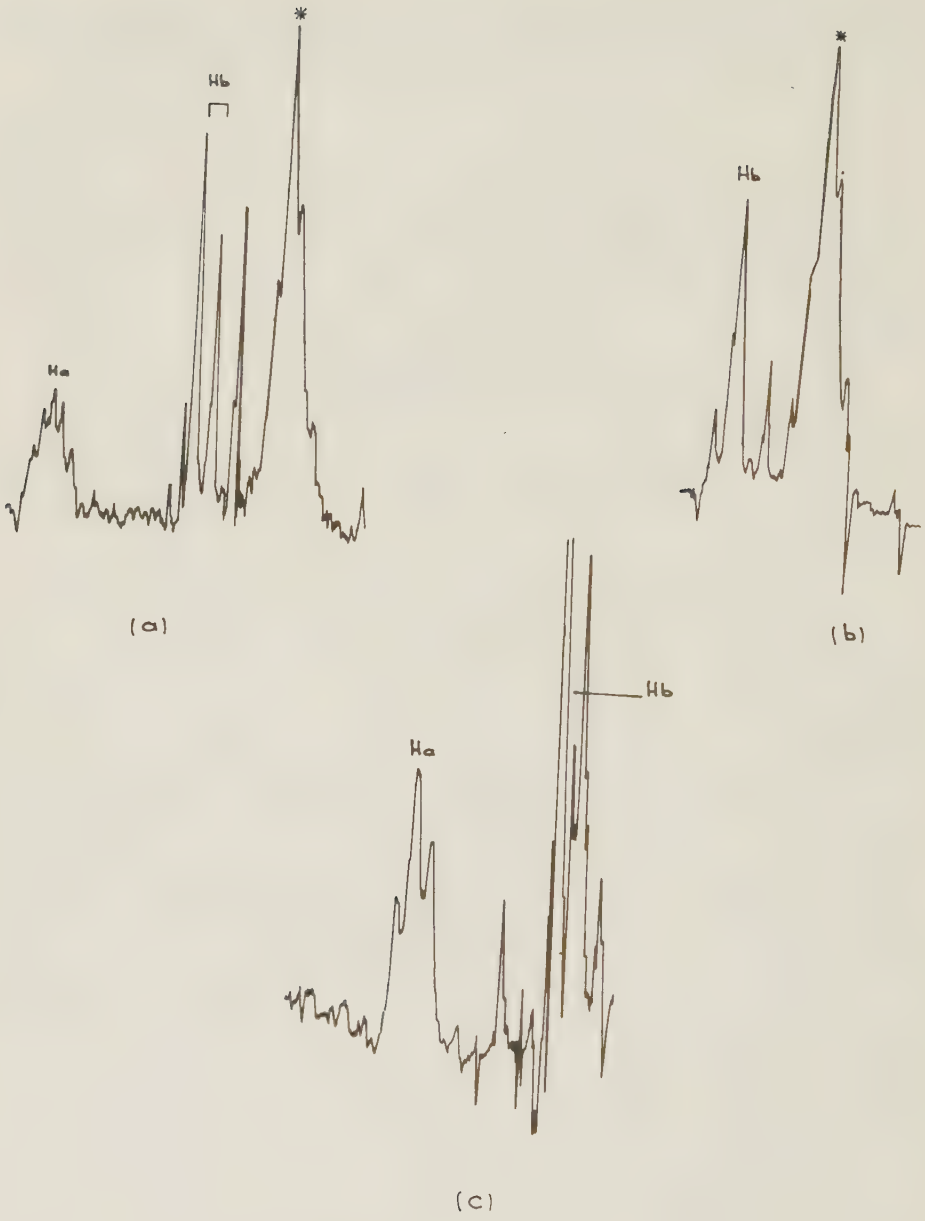


FIGURE VII,2

Spectre RMN (100 MHz) du mercurique 69
Signaux H_a et H_b

Cette valeur est confirmée par l'étude du signal Ha, réduit par irradiation du CH_2 en β et étalement, à un système à 4 bandes, dans lequel on retrouve la valeur J(Ha-Hb) = 11 Hz. Le dédoublement de chaque signal est dû au couplage avec l'atome d'hydrogène porté par l'azote (fig. VII, 3) ; ce couplage est d'ailleurs partiellement détruit par deutériation sommaire (D_2O): $J(H_a\text{-}NH)$ = 6 Hz.

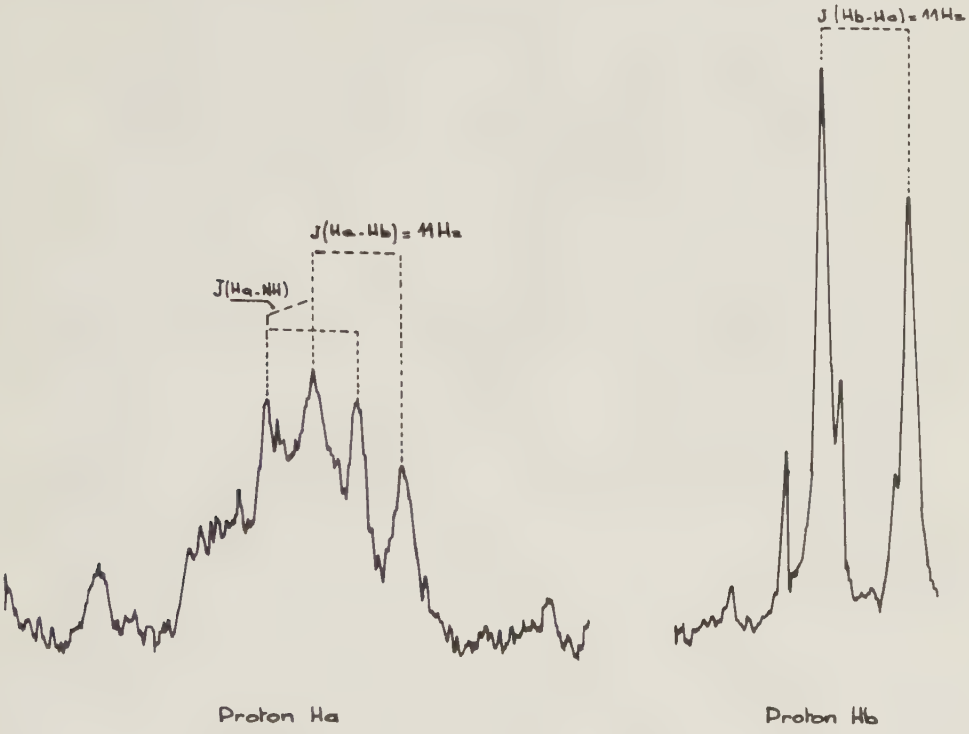
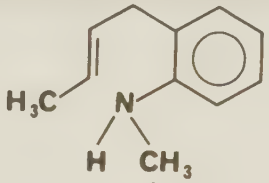


FIGURE VII,3

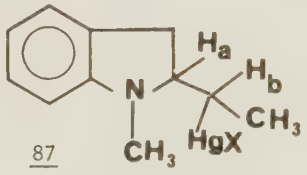
Spectre RMN (100 MHz) du mercurique 69
Détail des protons H_a et H_b

Remarquons enfin que ces doublets sont uniques ce qui confirme la stéréospécificité observée sur le premier modèle.

c) - Aminomercuration de l'ortho(butène-2 yl)-1 N-méthyl aniline n° 83

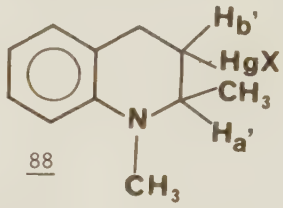


La résolution du spectre est légèrement plus complexe puisque l'on sait (chap. VI) que l'hétérocyclisation de cette amine conduit aux deux mercuriques :



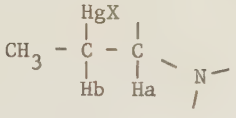
87

et

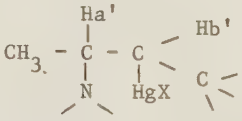


88

L'étude par RMN du système de spins Ha, Hb, Ha' et Hb' doit permettre de distinguer les deux motifs :



et



Etant donnée la complexité de cette région du spectre située entre 2,7 et 3,8 ppm - zone des protons de type $\rangle$C-H (fig. VII, 4) - Ha, Ha' Hb et Hb' sont repérés par double irradiation. Ainsi la comparaison du spectre non irradié (fig. VII, 5) avec ceux obtenus par double irradiation, permet de repérer la position des quatre protons (fig. VII, 6).

Sur la figure VII, 6, A on voit que l'irradiation du signal méthyle à champ faible - c'est-à-dire le méthyle du mercurique à 5 chaînons (cf. chapitre VI) - simplifie les massifs K et L du spectre VII, 5 : il s'agit donc des protons Ha(K) et Hb(L); de même l'irradiation du doublet méthyle à champ fort (fig. VII, 6 B) du mercurique à six chaînons simplifie les massifs I et J de la figure VII, 5. Ainsi,successivement les déplacements chimiques des différents protons sont repérés (cf. fig. VII, 5).

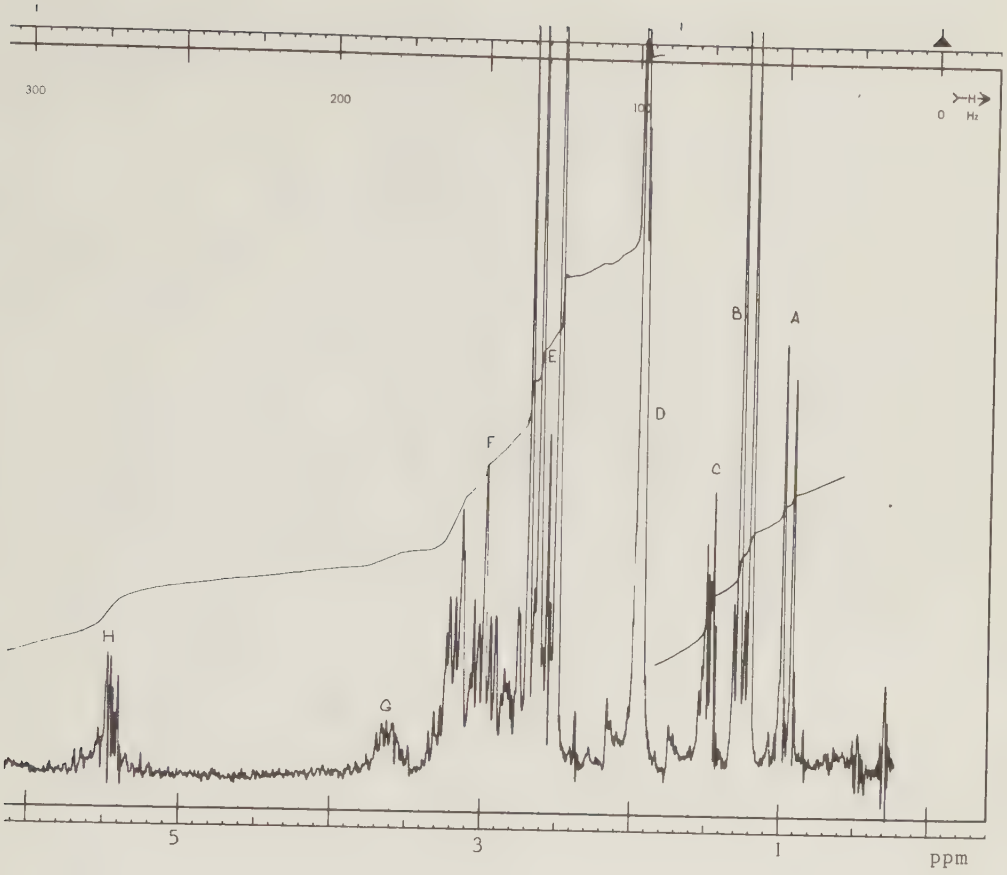
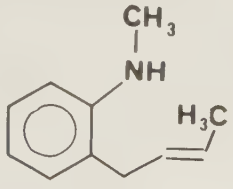


FIGURE VII,4

Spectre RMN (100 MHz) des mercuriques 87 et 88 obtenus par cyclisation de



(interprétation p.132).

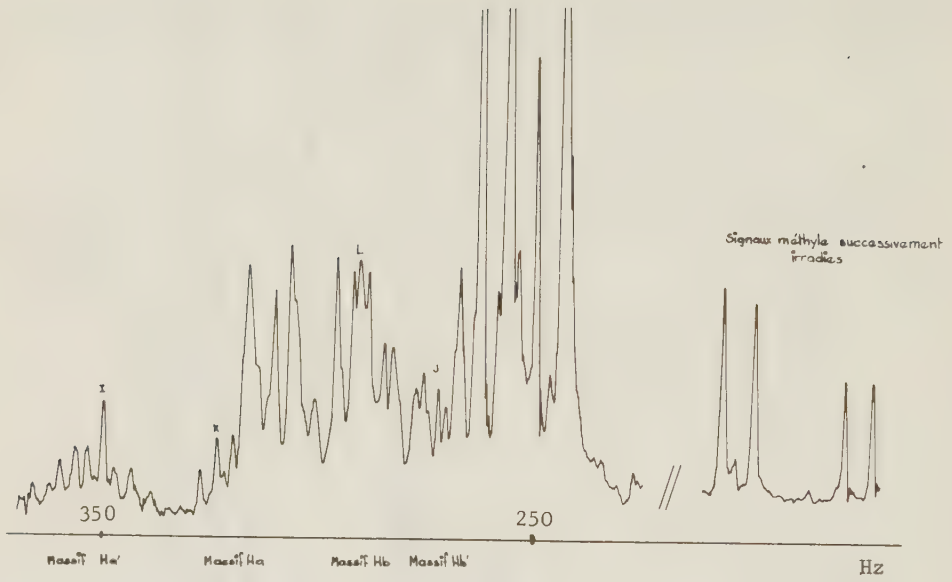


FIGURE VII,5

Spectre RMN (100 MHz) des mercuriques 87 et 88
Localisation des protons H_a, H_b, $H_{a'}$, $H_{b'}$ par double irradiation.

L'analyse détaillée des raies de résonance des protons Ha et Ha' permet de déterminer les valeurs des constantes de couplage .

L'ensemble du signal Ha' (2 quartets), en particulier, est entièrement résolu : on peut en tirer la valeur de la constante de couplage (figure VII,7).

$$J(Ha' - Hb') = 3 \text{ Hz}$$

De même que sur le signal Ha peut être déterminée la valeur:

$$J(Ha - Hb) = 3 \text{ Hz}$$

dans le cycle à 5.

FIGURE VII,6

Spectre RMN (100 MHz) des mercuriques 87 et 88

Figures de double résonance

A : Simplification des signaux H_a et H_b par irradiation du méthyle champ faible

B : Simplification des signaux $H_{a'}$ et $H_{b'}$ par irradiation du méthyle champ fort.

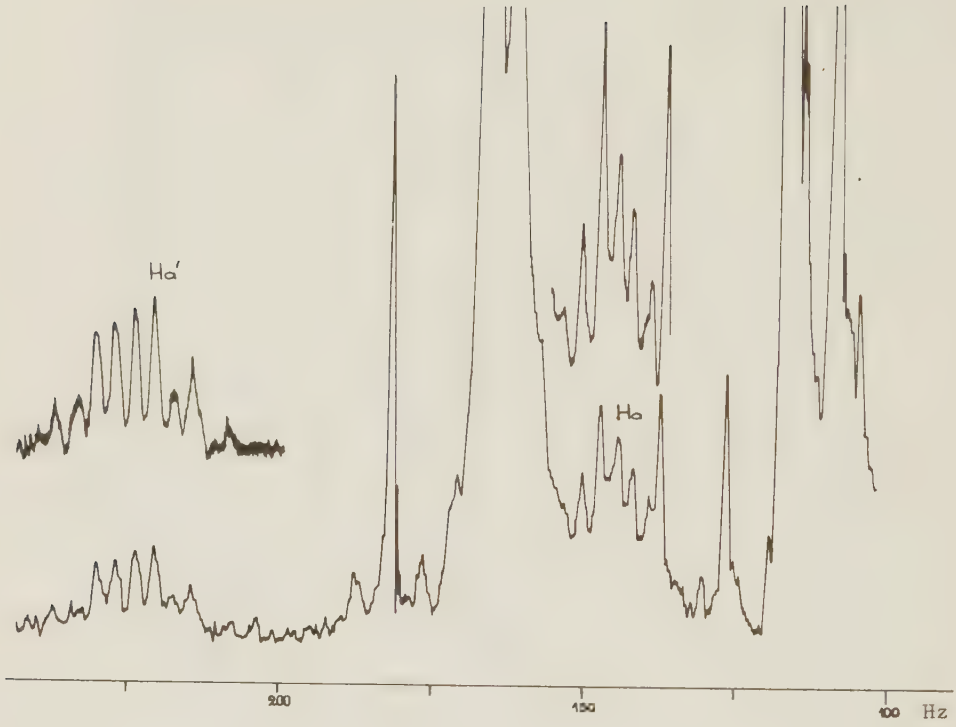


FIGURE VII,7

Spectre RMN (100 MHz) des mercuriques 87 et 88
Détails des protons H_a et $H_{a'}$

III - DISCUSSION ET INTERPRETATION

De l'ensemble de ce travail, nous retiendrons deux types de valeurs pour le système :

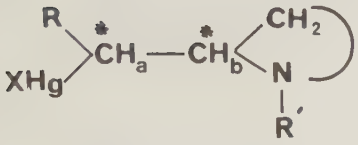
J(Ha - Hb) = 11 Hz pour l'hétérocyclisation réalisée avec l'amine éthylénique cis.

J(Ha - Hb) = 3 Hz dans le cas d'hétérocyclisation à partir de double liaison trans.

De plus, retenons la valeur J(Ha-Hb)dans le cas du cycle à 6 à partir d'une double liaison trans.

J(Ha' - Hb') = 3 Hz

Ces valeurs sont à relier aux configurations relatives des deux atomes de carbone asymétriques créés lors de l'addition : l'amine éthylénique de configuration soit cis, soit trans, peut subir une attaque cis ou trans. Dans chacun de ces cas les configurations relatives des deux atomes de carbone asymétriques seront différentes et pourront être déterminées par l'angle $H_a - C_2 - C_1 - H_b$ accessible par RMN, à condition de fixer dans l'équilibre conformationnel de chaque diastéréoisomère, le ou les conformères prépondérants.

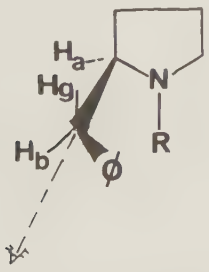


Nous envisagerons successivement chacun des résultats obtenus, en comparant la constante de couplage expérimentale à celle théoriquement prévisible.

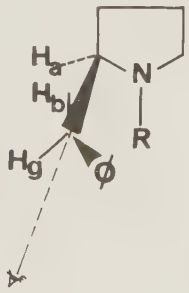
1°) - Cas d'une amine éthylénique cis

Le produit obtenu par trans addition à partir de A (où $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = C_6H_5$) pour le cycle à 5 chaînons, sera de configuration (i) .

Inversement le produit obtenu à partir du même éthylénique par cis addition aura la configuration (j).

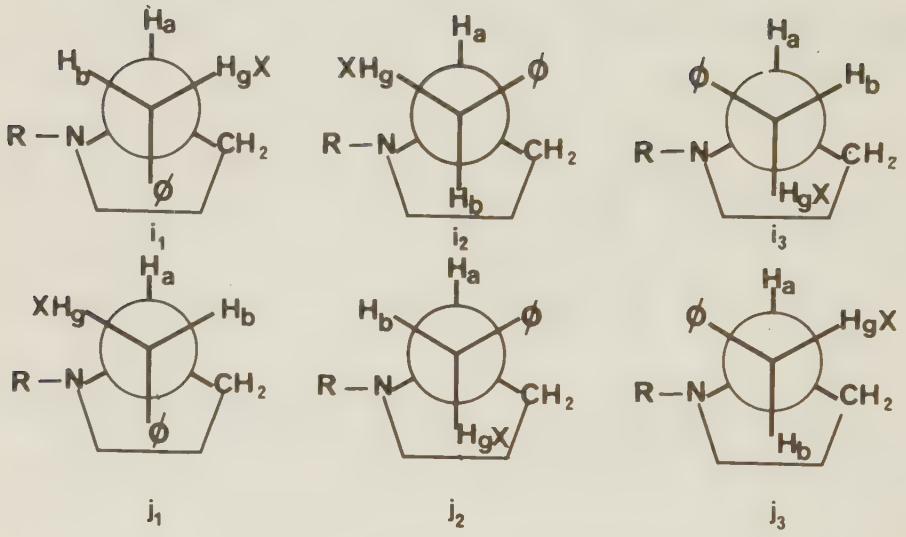


i



j

Si nous représentons les trois conformères décalés des diastéréoisomères (i) et (j) nous obtenons les schémas suivants :



Selon que l'addition sera respectivement trans (isomère i) ou cis (isomère j) les constantes de couplage seront de la forme :

$$J_{TC} = x_1 J_g + x_2 J_a + x_3 J_g$$

$$J_{CC} = x'_1 J'_g + x'_2 J'_g + x'_3 J'_a$$

relations dans lesquelles J_{TC} et J_{CC} représentent respectivement les constantes de couplage prévisibles par addition trans sur amine cis et addition cis sur amine cis; $x_1 \ldots x'_3$ sont les populations de chaque conformère, $i_1 \ldots j_3$ J_g et J_a respectivement des constantes de couplage gauche ou anti.

Bien entendu, si les populations de chaque conformère sont identiques, il sera impossible de distinguer l'un ou l'autre diastéréoisomère , la constante de couplage devant dans ce cas être la somme des deux interactions Ha-Hb gauche et d'une interaction anti.

En fait, les populations des conformères sont différentes, d'autant plus que nous sommes ici dans un cas très favorable puisque la forte interaction attractive entre azote et mercure (cf. chap. IV) va favoriser dans chaque cas les conformères dans lesquels ces deux groupes sont décalés gauche :

i_2 et i_3 dans le premier cas

j_1 et j_2 dans le 2° cas

Les équations précédentes deviennent :

$$J_{TC} = 1/2\ (Ja + Jg)$$

$$J_{CC} = J'g$$

De plus, si l'on tient compte de l'interaction répulsive entre l'azote et le phényle, la population du conformère i_3 va diminuer au profit de i_2, de sorte que l'on a :

$$J_{TC} \geqslant 1/2\ (Ja + Jg)$$

Ainsi, même si on ne tient pas compte des autres interactions, la constante de couplage dans le premier cas (série i) sera la somme de deux termes, l'un "anti", l'autre "gauche"; alors que dans le deuxième cas (série j) cette constante est la somme de deux termes "gauche". De plus l'interaction stérique phényl-azote i_3 favorisera i_2, alors que cette interaction sera sans effet sur la constante de couplage moyenne dans le cas de l'isomère j.

La trans addition conduira donc au conformère privilégié i_2 dans lequel les deux atomes d'hydrogène sont en conformation anti ($\phi = 180°$) alors que la cis addition conduira aux deux conformères j1 et J2 (j2 privilégié) dans lequel ces deux atomes d'hydrogène sont en conformation décalée gauche ($\phi = 60°$). L'application des lois de Karplus (147, 148) donnant $J = f(\phi)$, relation dans laquelle ϕ représente l'angle du dièdre $H_a - C - C - H_b$, à ces divers conformères, nous permet de déterminer les constantes de couplage théoriques Jg et Ja,

$$Jg = 4 \pm 1 \text{ Hz}$$

$$Ja = 10,5 \pm 1,5 \text{ Hz}$$

en accord avec celles généralement données dans la littérature (149).

En prenant les valeurs moyennes, les constantes de couplage que nous devons avoir pour trans et cis addition sont respectivement :

$$J_{TC} \geqslant 7,2 \pm 2,5 \text{ Hz}$$

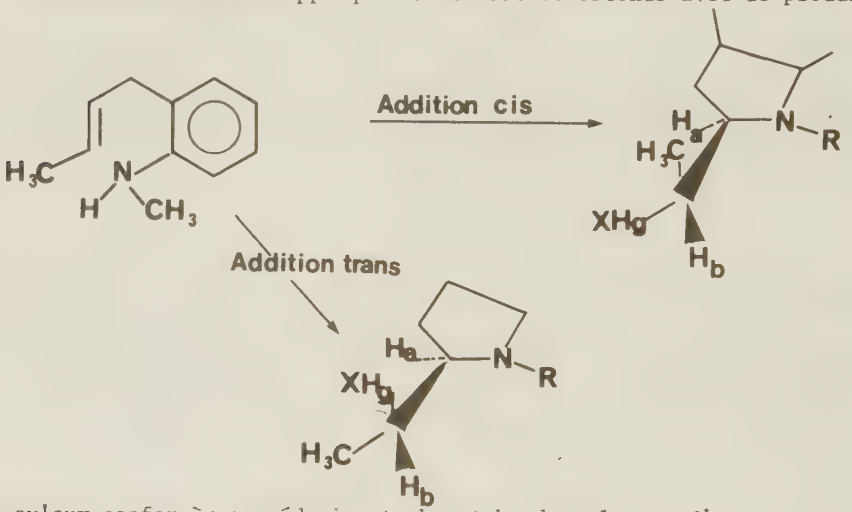
$$J_{CC} = 4 \text{ Hz} \pm 1$$

La valeur expérimentale que nous obtenons J = 11 Hz à partir de l'amino-1 pentène-4 cis, voisine de J_{TC} *théorique, montre que l'addition du mercure et de l'azote se fait donc en trans par rapport au plan de la double liaison.*

De plus, la valeur élevée de la constante expérimentale permet de confirmer la prédominance du conformère i_2.

2°) - *Cas d'une amine éthylénique trans*

Le même raisonnement appliqué aux résultats obtenus avec le produit n° 83

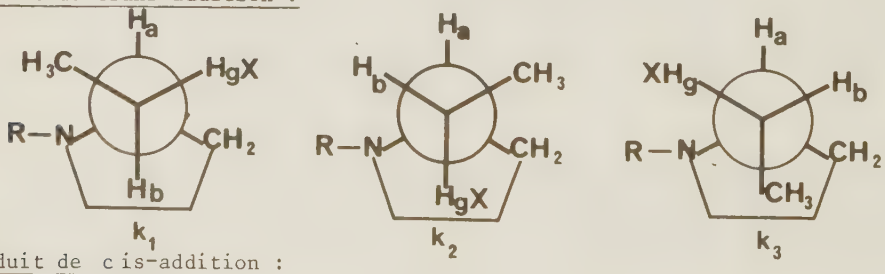


montre qu'aux conformères prédominants k_2 et k_3 dans le cas d'une trans addition (groupements azote et mercure décalés gauche) correspond un angle moyen

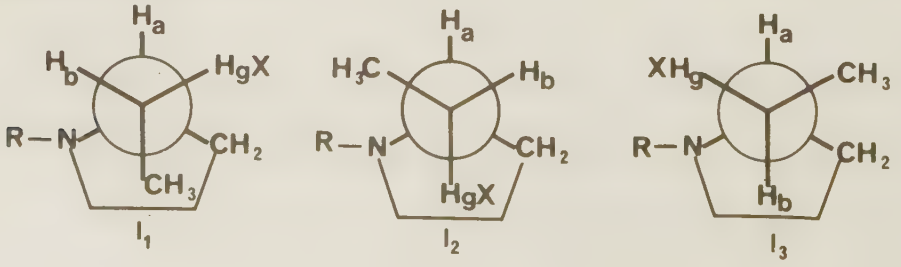
H_a ⟍ ⟋ H_b faible,
C - C

alors que cet angle est plus élevé dans le cas d'une cis addition (conformères l_2 et l_3).

Produit de trans addition :



Produit de cis-addition :



Un système d'équations comparable à celui posé pour l'addition sur une double liaison cis, donne ici :

$$J_{Tt} = x_2\ Jg + x_3\ Jg$$

$$J_{Ct} = x'_2\ J'_g + x'_3\ J'_a$$

les conformères k_2, k_3 et l_2, l_3 étant à priori d'égale importance et en utilisant les valeurs théoriques envisagées précédemment on a :

$$J_{Tt} = Jg = 4\ Hz \pm 1$$

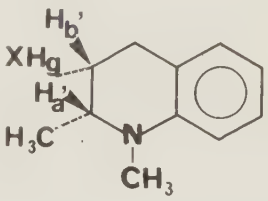
$$J_{Ct} \geqslant 7,2 \pm 2,5$$

La valeur expérimentale observée J(Ha - Hb) = 3 Hz confirme le résultat obtenu avec le premier modèle, la *réaction est une trans addition.*

3°) - Vérification de l'hypothèse relative à l'interaction azote-mercure

Ce dernier modèle n° 83 a donné, comme nous l'avons vu précédemment, deux cycles l'un à 5, l'autre à 6, pour lesquels les constantes de couplage ont été déterminées ; nous avons vu que cette valeur était de 3 Hz dans le cas du cycle à 6. J(Ha' - Hb') = 3 Hz

Or, dans ce cas, la constante de couplage ne fait plus appel à un équilibre conformationnel, puisque l'angle Ha - C - C - Hb ne peut prendre qu'une seule valeur 60° ou 180° ; la valeur 180° devant être écartée, on a par ce modèle une valeur sûre de J pour un angle connu.



Le fait que l'on observe des constantes de couplage identiques entre cycle à 5 et cycle à 6 (3 Hz) montre que l'hypothèse, faite sur l'interaction azote-mercure qui nous avait amené à considérer certaines conformations comme privilégiées, est correcte : les conformères dans lesquels ces atomes sont en conformation anti (i_1 et j_3 par exemple p. 174) n'interviennent pas. Ce résultat justifie également l'approximation faite : Jg = J'g et Ja = J'a.

CONCLUSION

Ainsi par aminomercuration intramoléculaire d'amines éthyléniques de configuration unique, nous avons pu établir le mode d'addition des atomes d'azote et de mercure par rapport au plan du système éthylénique. Même si une complexation du mercure par l'azote doit être envisagée dans l'état de transition de l'aminomercuration, celle-ci procède par addition trans. Dans les modèles étudiés, l'intérêt de ce résultat est double :

- Du point de vue du mécanisme, il implique pour cette réaction un état de transition du type ponté.
- D'un point de vue pratique, l'aminomercuration constitue une méthode stéréospécifique d'amination de systèmes éthyléniques.

PARTIE EXPERIMENTALE

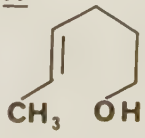
La synthèse des amines éthyléniques utilisées a été décrite au chapitre précédent.

Les spectres de RMN sont réalisés à 100 MHz, avec comme référence interne le TMS; les solvants utilisés étant la benzène ou la pyridine.

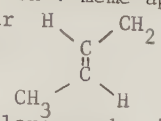
Déterminations de configuration des systèmes éthyléniques

a) - *Configuration du N-propyl amino-1 hexène-4* n° 56

Ce produit obtenu par synthèse à partir de l'alcool auquel une structure trans a été attribuée (Riobé déjà cité), doit également être de configuration trans comme l'envisage d'ailleurs Stella (déjà cité) pour un composé similaire.



Cependant cette structure reste pour nous incertaine, puisque malgré la présence dans le spectre IR d'une bande à 965 cm^{-1}, généralement caractéristique d'une configuration trans (vibration hors du plan) l'étude de la zone des protons éthyléniques en RMN semble peu compatible avec cette

configuration : même après simplification (système complexe du type X_3ABY_2 pour ) par irradiations successives du CH_3 puis du CH_2, la faible largeur du signal (10 Hz) paraît peu compatible avec une structure trans pour laquelle J(H - H) serait de l'ordre de 11 à 18 Hz . Il est possible qu'étant donné la faible inéquivalence des protons éthyléniques les bandes latérales du système AB qu'ils constituent soient confondues dans le bruit de fond.

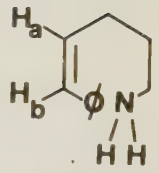
Par contre la zone des méthyles étudiée avec et sans irradiation, permet de confirmer la configuration unique de la double liaison : l'irradiation des protons éthyléniques réduit le système complexe du CH_3 en un triplet dû au couplage longue distance avec le CH_2 de la chaîne ($J(CH_3-CH_2)$ = 1,2 Hz) (fig. VII, 8 A et B).

FIGURE VII, 8

Spectre RMN (100 MHz) de l'amine éthylénique. 56
Signal méthyle

A : *sans irradiation*
B : *signal obtenu par irradiation des protons éthyléniques.*

b) - Configuration de 58



La structure cis peut être attribuée à cette molécule :
- d'une part elle est obtenue par hydrogénation catalytique de l'amine acétylénique, et la cis addition lors de telles hydrogénations est bien établie ;

- de plus , l'étude de son spectre de RMN dans la zone des protons éthyléniques permet de déterminer sans ambiguïté la valeur de la constante de couplage entre les deux protons éthyléniques (J(H-H) = 11,5 Hz) compatible avec la structure cis.

Sur la partie à champ fort, apparaît également le couplage du proton Ha avec les deux atomes d'hydrogène du CH_2 en α de la double liaison (fig. VII, 9).

$$J(CH_2\text{-}Ha) = 7 \text{ Hz}$$

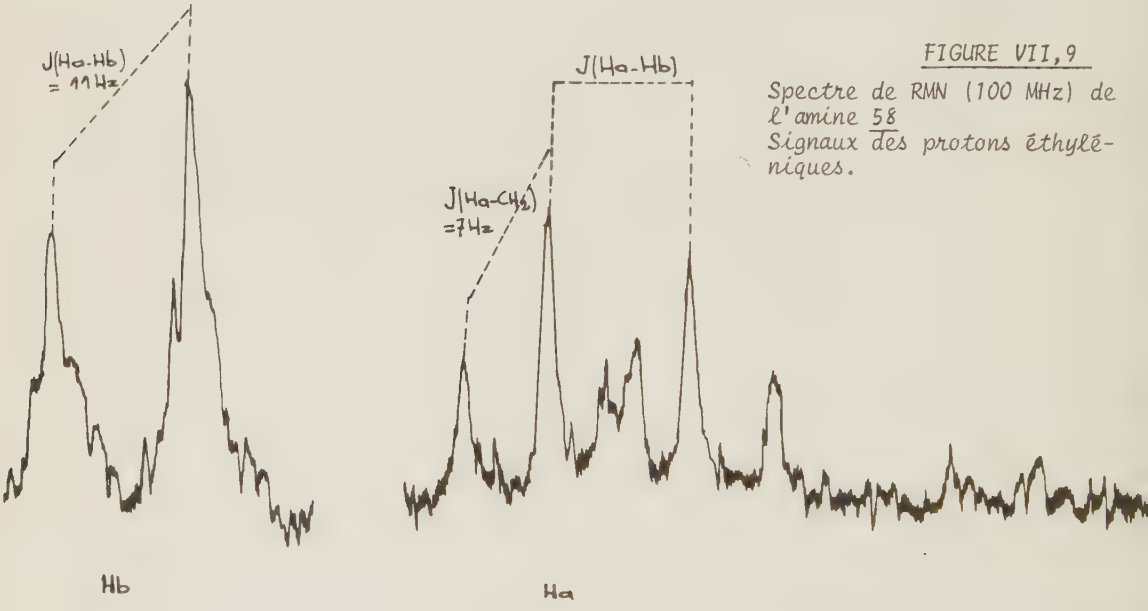


FIGURE VII,9

Spectre de RMN (100 MHz) de l'amine 58
Signaux des protons éthylé-niques.

Le spectre IR est d'autre part en accord avec cette attribution : pas de bande à 965 cm^{-1} par contre deux bandes à 1315 et 698 cm^{-1} caractéristiques de doubles liaisons cis (150).

C) - *Configuration de 83*

La chromatographie en phase gazeuse nous ayant montré que ce produit est unique, nous avons déterminé la configuration de la double liaison.

Le spectre IR tout d'abord s'accorde avec la structure trans : bande intense à 969 cm^{-1}.

L'étude du spectre de RMN s'accorde également avec cette structure trans. La zone des protons éthyléniques, à priori complexe (fig. VII, 10), est très simplifiée par irradiation des protons CH_3 : le système ainsi obtenu peut être ensuite interprêté par analogie avec le spectre VII, 9 : celui-ci se ramène en effet à un cas similaire plus favorable puisque de type AX. Dans le cas de 83 le proton Hb est moins déblindé, et d'autre part seul Ha couple avec les deux protons en α de la double liaison : ainsi le système du type ABY_2 peut être entièrement résolu.(fig. VII,11).

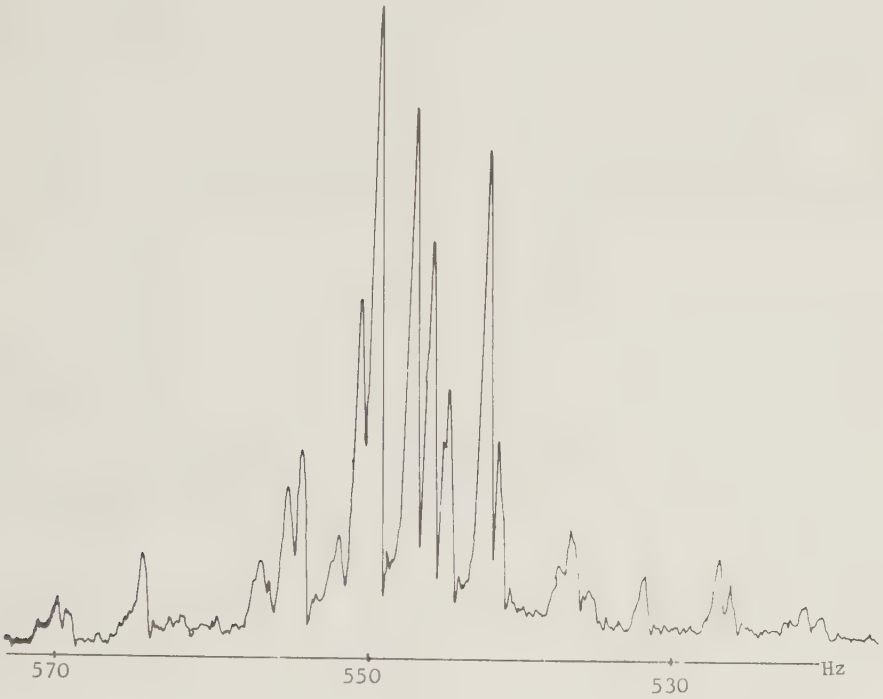


FIGURE VII,10

Spectre RMN (100 MHz) de l'amine 83
Protons éthyléniques

$J\ (Ha - Hb) = 15,2\ Hz$

$J\ (Ha - CH_2) = 5,2\ Hz$

$J\ (Hb - CH_2) = 0,7\ Hz$

La valeur obtenue15,2 Hz s'accorde bien avec les données de la spectrographie infrarouge, pour une structure trans puisque les constantes de couplage observées dans ce type de molécule sont du même ordre de grandeur (14,5 à 16 Hz cf. M. RIVIERE, déjà citée).

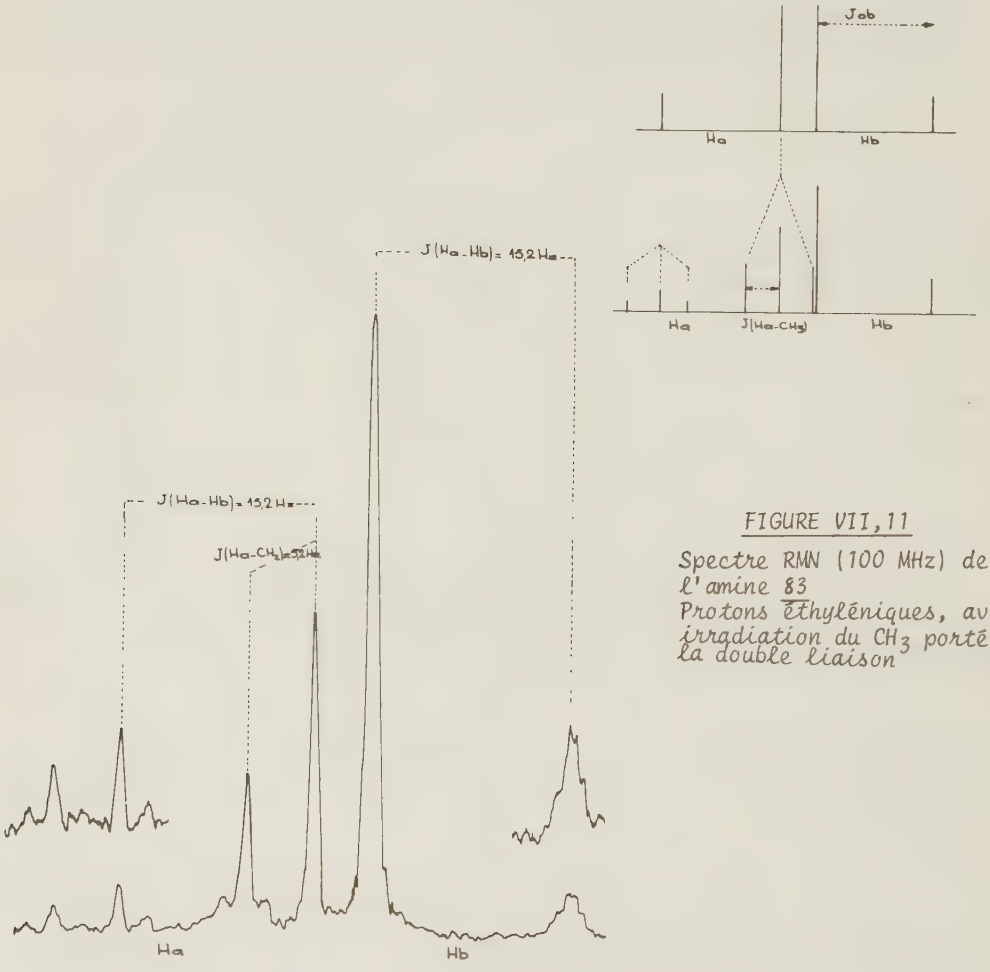


FIGURE VII,11

Spectre RMN (100 MHz) de l'amine 83
Protons éthyléniques, avec irradiation du CH_3 porté par la double liaison

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons développé une nouvelle méthode générale de N-alkylation des amines, que nous nommons "aminomercuration", méthode qui met à profit l'activation des doubles liaisons par le complexe mercurinium qu'elles forment avec les sels mercuriques ; la chaine carbonée d'une oléfine constitue, après démercuration, le substituant de N-alkylation.

La réaction a été étendue à une grande variété d'amines de basicités différentes alkylées par des oléfines de polarités et d'encombrement également différents.

Le développement d'une méthode cinétique, propre à l'étude cette réaction en phase hétérogène, ainsi que la détermination de l'effet des différents facteurs de la réaction, nous ont permis d'en établir le mécanisme. A partir de la connaissance de celui-ci, nous avons pu mettre au point une réaction parallèle, dite "désoxyaminomercuration", qui étend les possibilités de l'aminomercuration en synthèse, par action d'une amine sur des oxymercuriques précédemment décrits.

Nous avons également déterminé la structure des composés aminomercuriques synthétisés : une structure σ peut leur être attribuée sur la base d'études en spectrographie de RMN des couplages mercure-proton, ainsi que par spectrographie de masse. Ces couplages hétéronucléaires sont d'autre part mis à profit pour la détermination de conformations et de configurations d'aminomercuriques cycliques.

Les composés aminomercuriques se révélant, lors de leur démercuration, une source de carbocations, cette réaction a été particulièrement étudiée : l'emploi des techniques de deutériation permet d'interpréter les réactions de transposition observées, par une assistance de l'atome d'azote à la coupure de la liaison carbone-métal. De plus cette démercuration réalisée

en présence d'autres nucléophiles permet en particulier d'accéder à une nouvelle classe de diamines dissymétriques.

La réaction d'aminomercuration a été ensuite appliquée à des amines éthyléniques : la N-alkylation intramoléculaire ainsi réalisée, a permis de développer une nouvelle méthode d'hétérocyclisation. Les caractéristiques de celle-ci ont été déterminées tout d'abord en utilisant des substrats simples, montrant le caractère assisté du processus ; en introduisant un centre d'asymétrie, on peut également mettre en évidence une induction asymétrique à travers un hétéroatome. Les effets de polarisation de la double liaison, de nucléophilie de l'atome d'azote, de longueur de chaine carbonée et d'encombrements, ont été déterminés dans ce processus d'hétérocyclisation.

Cette réaction a été ensuite étendue à des substrats plus complexes permettant d'accéder à des hétérocycles, précurseurs de substances biologiques.

Enfin la stéréospécificité a été prouvée par spectrographie de RMN, grâce à l'étude des couplages proton-proton et des couplages hétéronucléaires, apportant ainsi une preuve supplémentaire du caractère de trans addition préalablement postulé lors de la détermination du mécanisme.

BIBLIOGRAPHIE

1) - E.G. ROCHOW, D.T. HURD, "The chemistry of organometallic compounds" J. Wiley, London, 1955, p. 77.

2) - L. PAULING "The nature of the chemical bond", CORNELL UNIVERSITY PRESS, London, 1960, p. 93 .

3) - G.E. COATES "Composés organométalliques" Dunod, Paris., 1960, p. 57 .

4) - D.Y. CURTIN, M.J. HURTWITZ, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 5381 .

5) - F. JENSEN "Electrophilic substitution of organomercurials" Mc Graw-Hill New York, 1968, p. 39 .

6) - H.B. CHARMAN, E.D. HUGUES, C. INGOLD, J. chem. Soc., 1959, 2533.

7) - H.B. CHARMAN, E.D. HUGHES, C. INGOLD, J. chem. Soc., 1961, 1121.

8) - F.R. JENSEN, R.J. OUELETTE, J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 4478.

9) - O. DIMROTH, Ber., 1925, 44, 148 .

10)- J.G. ROBSON, G.F. WRIGHT, Canad. J. Chem., 1960, 961.

11)- D. PASTO, J. GONTARZ, J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 719 .

12)- M.G. KUCHEROV, Zh. fiz. Khim., 1892, 24, 330 .

13)- J. CHATT, Chem. Rev., 1951, 48, 7 .

14)- N.S. ZEFIROV, Russ. chem. Rev., 1965, 34, 527.

15)- W. KITCHING, Organometal. chem. Rev., 1968, 3, 61 .

16)- R.N. KELLER, Chem. Rev., 1941, 28, 229 .

17)- J. CHATT, J. chem. Soc., 1949, 3340 .

18)- I. ICHIKAWA, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 6005 .

19)- M. JULIA, S. JULIA, E. COLOMER, Bull. Soc. Chim., 1966, 2397.

20)- M. JULIA, R. LABIA, Tetrahedron Letters, 1969, 7, 501 .

21)- M. JULIA, R. LABIA, C.R. Acad. Sci., 1971, 272, 1141 .

22)- V.I. SOKOLOV, O.A. REUTOV, Dokl. Akad. Nauk. SSSR, 1967, 173, 1103 .

23)- G.B. BACHMAN, M.L. WHITEHOUSE, J. org. Chem., 1967, 32, 2303 .

24)- V.I. SOKOLOV, O.A. REUTOV, Izv. Akad. Nauk. S.S.S.R., 1967, 7, 1632 .

25)- H. OHTA, J. Syn. Org. Chem. Japan, 1970, 28, 453 .

26)- E. SCHMUTZ, O. BREDE, Z. für Prakt, Chem., 1970, 312, 30 .

27)- E. SCHMUTZ, O. BREDE, Z.für prakt. Chem., 1970, 312, 43 .

28)- D. CHOW, J.H. ROBSON, G.F. WRIGHT, Can. J. Chem., 1965, 312.

29)- R. AUGUSTINE, Oxidation, M. DEKKER, New York, 1969, p. 25.

30)- P.D. SLEEZER, S. WINSTEIN, W. YOUNG, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 1890.

31)- S. WOLFE, P.G. CAMPBELL, Canad. J. Chem., 1965, 1184.

32)- B. CHARAVEL, J. METZGER., Bull. Soc. Chim., 1968, 4102.

33)- N.J. LEONARD, D.J. MORROW, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 371.

34)- W. HURRY, O. JUVELAND, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 3322.

35)- B. BLOURI, G. LANCHEC, P. RUMPF, C.R. Acad. Sci., 1968, 266, 406.

36)- P.FREIDLINA, R. KOTCHEKOVA, Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R., 1945, 2, 128.

37)- G. SACHS, J. chem. Soc., 1949, 733 .

38)- G. WENDT, V. SHETTY, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 4233.

39)- J.G. ROBSON, G.F. WRIGHT, Can. J. Chem., 1960, 21 .

40)- H. CARTER, H. WEST, Organic syntheses, 1940, 20, 81.

41)- J. MILLER, Ph. D., University of California, Berkeley, 1966.

42)- J. LUCAS, F. HEPNER, S. WINSTEIN, J. amer. chem. Soc., 1939, 61, 3102.

43)- J.C. SCHUG, R.J. MARTIN, J. Phys. Chem., 1962, 66, 1554 .

44)- R. CRAMER, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 5377.

45)- P. CHAMBERLAIN, S. BENTHAM, Chem. Comm., 1970, 22, 1528.

46)- H.C. BROWN, K.T. LIU, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 3502.

47)- E. ALLEN, J. CARTLIDGE, J. phys. chem., 1959, 63, 1437.

48)- M.M. KREEVOY, F.R. KOWITT, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 739.

49)- V.I. SOKOLOV, O.A. REUTOV, Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R ., 1967, 173, 1103.

50)- Y. SAITO, M. MATSUO, Chem. Comm., 1967, 18, 961.

51)- G.A. OLAH, P.R. CLIFFORD, J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 1271.

52)- R. BACH, H. HENNECK, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 5589.

53)- G.F. WRIGHT, Chem. in Canad., 1950, 149, 29.

54)- J. MAYNARD, H. HOWARD, J. chem. Soc., 1923, 960.

55)- M. FREY, C.R. Acad. Sci., 1970, 270, 1265.

56)- L.G. MAKAROVA, A.N. NESMEYANOV "The organic compounds of mercury," North Holland, Amsterdam, 1967, p. 484.

57)- J. COULET, Bull. Soc. Chim., 1928, 518 .

58)- B. TCHOUBAR, Bull. Soc. Chim., 1964, 2062.

59)- D. BREITINGER, These, Aix la Chapelle, 1964.

60)- J.C. JUNGERS,Cinétique chimique appliquée,Technip. Paris, 1958, p. 67.

61)- R.O. GOULD et H.K.M. SUTTON, J. chem. Soc., 1970, A, 1185 .

62)- K. MALLIK, N. DAD, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 4269.

63)- A. KRESGE, J. BRENNAN, J. org. chem., 1967, 32, 752 .

64)- G. BACHMAN, M.L. WHITEHOUSE, J. amer. chem. Soc., 1967, 32, 2303.

65)- M. KREEVOY, L.C. SCHALEGER, J.C. WARE, Trans. Farad. Soc., 1962, 58, 2433.

66)- V.I. SOKOLOV, A.H. NESMEYANOV, H. LOUTSENKO, Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R. Otdel.khim . Nauk., 1943, 4, 296.

67)- D. MORELLI, R. UGO, M. DONATI, Chem. Comm., 1967, 801.

68)- J.H. ELAND, Journal of mass spectroscopy and ion physics, 1970, 4, 37.

69)- H.G. KUHN "Atomic Spectra", Longmans, New-York, 1962, p. 192.

70)- J.S. DEWAR "The molecular orbital theory of organic chemistry" Mc Graw-Hill, 1969, p. 340.

71)- R.B. SIMPSON, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 287.

72)- D.R. COULSON, Tetrahedron Letters, 1971, 5, 429.

73)- D. PERRIN, W. ARMAREGO, Purification of laboratory chemicals, Pergamon Press, London, 1966.

74)- H.C. BROWN, M.H. REI, J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 5646.

75)- G. SPENGLER, A. WEBER, Brenn. Chem., 1962, 43, 234.

76)- J.J. PERIE, A. LATTES, Tetrahedron Letters., 1969, 27, 2289.

77)- G. CHARLOT, B. TREMILLON, Les réactions chimiques dans les solvants et sels fondus, Gauthier-Villars, Paris, 1963, p. 68.

78)- K. ICHIKAWA, H. OUCHI, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 2880.

79)- K. ICHIKAWA, Y. TUKUSHIMA, J. amer. chem. Soc:, 1959, 81, 3401.

80)- G.F. WRIGHT, J. amer. chem. Soc., 1947, 69, 697.

81)- T.G. TRAYLOR, A.W. BAKER, J. amer, chem. Soc., 1963, 85, 2746.

82)- K. MALLIK, M. DAS, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 4269

83)- H.C. BROWN, P. GEOGHEGAN, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 1522.

84)- G.F. WRIGHT, J. amer. chem. Soc., 1935, 57, 1993.

85)- W. MANCHOT, Ber., 1920, 53, 984.

86)- P. FREIDLINA, A.N. NESMEYANOV, Ber., 1936, 69, 2019.

87)- M. DUB, Organometallic compounds, 2° edition, Spinger Verlag, Berlin 1966, vol. 1, p. 719.

88)- M. KREEVOY, J. SCHAEFER, J. organometal. Chem., 1966, 6, 1589.

89)- G. SCHNEIDER, J. chem. Phys., 1963, 39, 1330.

90)- E. KIEFER, W. WATERS, J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 5127.

91)- E. KIEFER, W. GERICKE, J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 5131.

92)- F.A. COTTON, J.R. LETO, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 4823.

93)- J. LANDGREBE, R. MATHIS, J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 3545.

94)- T.G. TRAYLOR, A. BAKER, Tetrahedron Letters, 1959, 19, 14.

95)- M. ANDERSON, P. HENRY, Chem. and Ind., 1961, 2053.

96)- R. JENSEN, T. MILLER, Tetrahedron Letters, 1966, 40, 4861.

97)- J. SAND, Ber., 1901, 34, 2906.

98)- T.G. TRAYLOR, A. BAKER, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 2476.

99)- J. STILLE, S. STINSON, Tetrahedron, 1964, 20, 1387.

100)- T.G. TRAYLOR, Chem. and Ind., 1959, 1223 .

101)- F. BORDWELL, M. DOUGLAS, J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 993.

102)- G. GRAY, W. JACKSON, J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 6205 .

103)- G.M. WHITESIDES, J. SAN-FILIPPO, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 6611.

104)- F. JENSEN, R. OUELETTE, J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 4477.

105)- G. GRAY, W. JACKSON, J. chem. Soc., 1971, C, 201 .

106)- H.C. BROWN, C. SHOAF, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 1079 .

107)- F. JENSEN, B. RICKBORN, J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 340.

108)- H.HENBEST, B. NICHOLLS, J. chem. Soc., 1959, 227 .

109)- T. SCHLECHTER, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 3664 .

110)- L. PAQUETTE,Principles of modern heterocyclic chemistry, Benjamin Inc. New York, 1968, p. 36 .

111)- V. GOLD "Carbonium ions" Academic Press, London, 1967, p. 239.

112)- R. ROBINSON, J. chem. Soc., 1923, 532 .

113)- R. ADAMS, L. MILLS, J. amer. chem. Soc., 1923, 45, 1843.

114)- E. SILILOV, H. VASIL'KEVICH, Ukr. Khim. Zh., 1966, 2, 1044 .

115)- A.H. NESMEYANOV, H. LOUTSENKO,Izvest.Akad. Nauk. S.S.S.R., Otdel. khim. Nauk, 1943, 4, 296 .

116)- H.C. BROWN, P. GEOGHEGAN, Organometal. in chem. synthesis, 1970, 1, 7.

117)- J. PERIE, J.P. LAVAL, A. LATTES, C.R. Acad. Sci., 1971, 272, 1141.

118)- L. STELLA, Thèse D.E.A., Marseille, 1968.

119)- W. ISAACS, Chem. in Britain, 1970, 6, 210.

120)- H.C. BROWN, P. GEOGHEGAN, J. org. Chem., 1970, 35, 1844.

121)- F. MATHIS, in "Structures et propriétés moléculaires", Monographies de chimie organique, Masson, Paris 1970, chap. VI, p. 492 .

122)- M. OKI, H. IWAMURA, Tetrahedron, 1968, 24, 1905 .

123)- C.F. HAMMER, S.R. HELLER, Chem. Commun. 1966, 24, 919 .

124)- F. JENSEN, L. GALE, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 145.

125)- M. MAKAIYANDI, G.F. WRIGHT, Canad. J. Chem., 1963, 41, 493.

126)- D.J. PASTO, J.A. GONTARZ, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 7480.

127)- M. RIVIERE, Thèse, Toulouse, 1970.

128)- P. PICARD, J. MOULINES, Tetrahedron Letters, 1970, 59, 5133.

129)- R. MOFFETT, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 3186.

130)- J. BROOKS, Organic Syntheses, col. III, 3° ed., 1962, 698.

131)- F. LAFORGE, J. amer. Chem. Soc., 1948, 70, 3707.

132)- J.M. SURZUR, P. TORDO, L. STELLA, Bull. Soc. Chim., 1970, 111.

133)- F. CORTESE, Organic Syntheses, coll. II, 1959, 91.

134)- J. TOHIER, Thèse DEA, Paris, 1960.

135)- O. RIOBE, Ann. Chim., 1949, 12, 593.

136)- R.C. ELDERFIELD, J. Org. Chem., 1962, 27, 543.

137)- F. JENSEN, H. GRESHAM, J. amer. chem. Soc., 1954, 74, 609.

138)- Y. TSUSHIMA, T. SUDYUKI, J. chem. Soc. Japan, 1943, 64, 1295.

139)- A. BROOK, G. WRIGHT, Acta. Cryst. 1951, 4, 50.

140)- S. WOLFE, P.G. CAMPBELL, Canad. J. Chem., 1965, 43, 1184.

141)- W.L. WATERS, Tetrahedron Letters, 1969, 43, 3769.

142)- V.I. SOKOLOV, O.A. REUTOV, Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R., 1963, 148, 867.

143)- M. KREEVOY, J. GILJE, L. DITSCH, J. org. Chem., 1962, 27, 726.

144)- H.B. HENBEST, R.S. ELHINNEY, J. chem. Soc., 1959, 1834.

145)- P. MANOLOPOULOS, M. MEDNICK, J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 2203.

146)- R.C. FAHEY in L. ELIEL, N. ALLINGER, Topics in stereochemistry, vol. 3 Interscience Publishers, New York, 1968, p. 240.

147)- M. KARPLUS, J. Chem. Phys., 1959, 30, 11.

148)- M. KARPLUS, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 2870.

149)- E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, Conformational Analysis, John Wiley, New York, 1965, p. 154.

150)- L.J. BELLAMY, The infrared spectra of complex molecules, John Wiley New York, 1956, p. 34.